

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
(Direktor: Professor Dr.med.H.Franke)

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

EIN BEITRAG ZUR FRÜHERKENNUNG UND PROPHYLAXE
DER KORONARSKLEROSE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gert W. Völler

aus Kassel

Würzburg 1957

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
(Direktor: Professor Dr.med.H.Franke)

EIN BEITRAG ZUR FRÜHERKENNUNG UND PROPHYLAXE
DER KORONARSKLEROSE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gert W.Völler

aus Kassel

Würzburg 1957

Referent:

Professor Dr. med. Hans Franke

Tag der Promotion:

20.12.57

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Dem Andenken meines Vaters gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Begründung der Arbeit	1
B. Morphologische und funktionelle Sonderstellung des Koronargefäßsystems	3
C. Ätiologie der Koronarsklerose	7
D. Pathogenese der Koronarsklerose	24
E. Früherkennung der Koronarsklerose	31
F. Prophylaxe der Koronarsklerose	43
Zusammenfassung	52
Literaturverzeichnis	55

Ein Beitrag zur Früherkennung und Prophylaxe
=====

der Koronarsklerose
=====

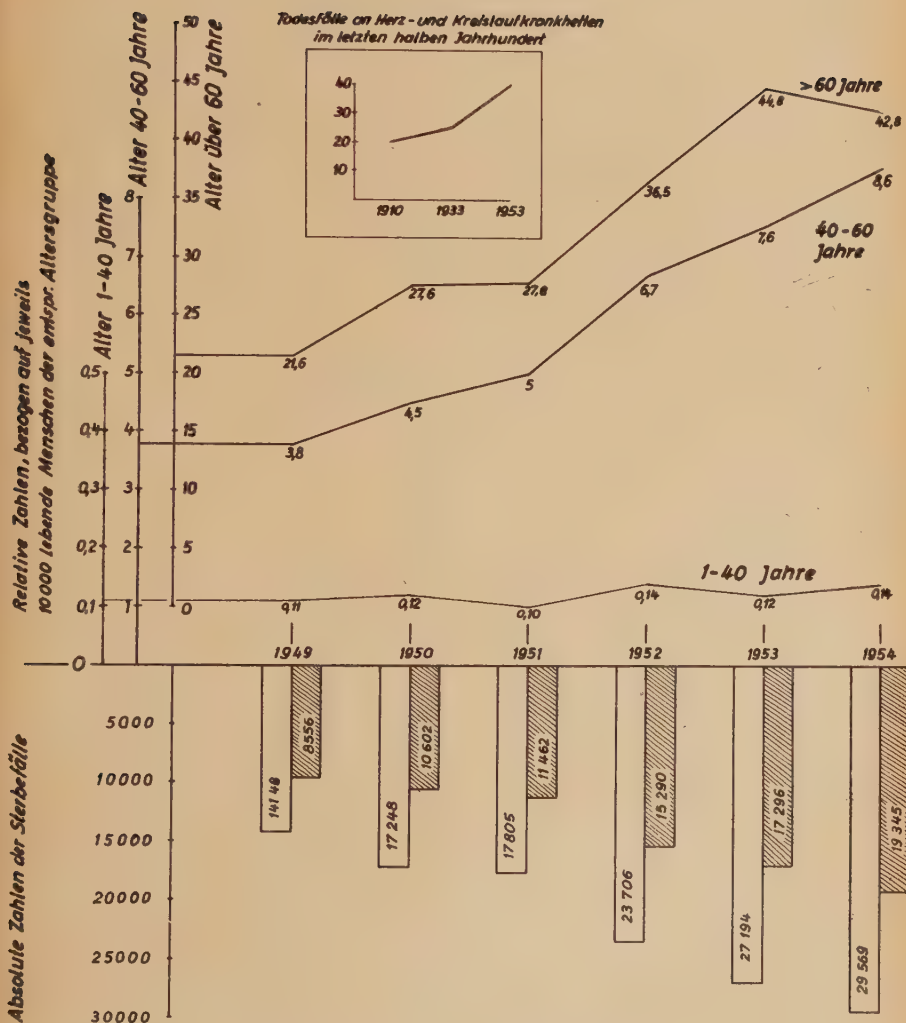
A. Begründung der Arbeit

Während bei den Infektionskrankheiten infolge der Fortschritte der medizinischen Wissenschaft auf diesem Gebiet ein stetiges Absinken der Morbidität zu beobachten ist, steht dem in allen hochzivilisierten Ländern ein sprunghaftes Ansteigen der kardiovaskulären Erkrankungen gegenüber. 1951 bereits waren in den USA allein 51,8% der Todesfälle durch Herz- und Kreislauferkrankungen verursacht. Die Zahl der Sterbefälle in der Bundesrepublik ist, wie das statistische Bundesamt mitteilt, von 1954 auf 1955 um 26 000 auf rund 541 000 gestiegen. Die allgemeine Sterbeziffer -- gerechnet auf 10 000 der Bevölkerung -- erhöhte sich von 104,1 auf 108,2. Bei einem Vergleich der allgemeinen Sterbeziffern von 1955 nach wichtigsten Todesursachen mit denen des Vorjahres, ist wiederum eine Zunahme bei den Herz-, Gefäß- und Kreislauferkrankungen festzustellen. Am stärksten angestiegen ist dabei die Sterbeziffer mit der Todesursache Herzkrankheiten, und zwar gegenüber 1954 um 15 %. Diese Angaben decken sich voll und ganz mit entsprechenden Veröffentlichungen anderer europäischer Länder. Diese alarmierenden Zahlen gaben Anlaß, sich ganz besonders mit den daraus resultierenden großen medizinischen und auch sozialen Problemen auseinanderzusetzen.

Im Rahmen der kardiovaskulären Erkrankungen haben sich in den letzten Jahrzehnten nun insbesondere die koronaren Erkrankungen als häufigste Ursache für Arbeitsunfähigkeit und Tod entwickelt. Der so sehr gefürchtete Koronartod auf der Basis einer funktionellen oder organischen oder kombinierten Erkrankung der Koronararterien entstandene Sekunden-

herztod belastet in zunehmendem Maße die Mortalitätsstatistiken. Betroffen ist die zumeist in voller Arbeitskraft stehende Generation. Nicht zuletzt diese Tatsache gab uns Veranlassung, uns mit den Problemen einer möglichen Früherkennung und Prophylaxe der verbreitetsten Erkrankung der Koronararterien, nämlich der Koronarsklerose zu befassen. Über die zunehmende Bedeutung der Koronarsklerose und ihre Folgekrankheiten als Todesursache besteht nach ausgedehnten Untersuchungen (CLAWSON, ALLEN, WHITE-JONES, WYCKOFF und LINGG sowie COMBS) kein Zweifel. Die angefügte Tabelle zeigt, daß nach der Todesursachenstatistik bei Koronarsklerose und Angina pectoris die Mortalitätssteigerung bereits in einem Zeitraum von 5 Jahren (1949 - 54) nachzuweisen ist, und zwar vor allem bei Männern jenseits des 40. Lebensjahres.

Noch vor wenigen Jahren verharnte man auf diesem, jeder wirksamen Therapie scheinbar nicht zugänglichem Gebiet in Resignation und sprach von unabwendbarem Altersschicksal. Durch die neuesten Forschungen der medizinischen Wissenschaft auf pathologisch-anatomischem Gebiet ist jedoch ein weites Betätigungsfeld auch in diesem Sektor eröffnet worden. Jedoch herrscht noch immer keine Einmütigkeit darüber, was die Koronarsklerose eigentlich darstellt, ob sie vorwiegend die Folge progressiver Altersvorgänge oder der Ausdruck vom Altern weitgehend unabhängiger Stoffwechselstörungen sei. Physisssklerose und pathologische Atheromatose sind nach SCHETTLER oft nicht zu trennen. Die das Altern ausmachenden biochemischen Veränderungen sind gerade für die Arteriosklerose und die Koronarsklerose des Menschen noch weitgehend unbekannt. Die Bausteinanalysen sklerotischer Arterien haben zwar auf dem Gebiet des Fett- und Mineralhaushaltes (SCHETTLER, GOFMAN) bereits gute Ergebnisse gebracht, auf dem für das Altern so wichtigen Sektor der Eiweiß- und kohlehydrathaltigen Verbindungen sind unsere Kenntnisse aber noch gering.



Verlauf der Sterblichkeitskurve an Koronarsklerose und Angina pectoris

Die Beschäftigung mit besagten Problemen scheint um so dringender, als die höhere Lebenserwartung mehr Fälle an Koronarsklerose als früher erwarten läßt und wenn man zudem bedenkt, daß auch der Zeitpunkt der Manifestation koronarsklerotischer Veränderungen vielfach vorverlegt ist. Diese Tatsachen sind auch dann nicht zu übersehen, wenn man davon absieht, daß durch die verfeinerten Untersuchungsmethoden bessere diagnostische Möglichkeiten gegeben sind und sicherlich manche Koronarerkrankung erfaßt wird, die in früheren Zeiten unentdeckt geblieben wäre.

B. Morphologische und funktionelle Sonderstellung des Koronargefäßsystems

Es besteht kein deutlicher Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer allgemeinen Arteriosklerose und der einer Koronarsklerose. Letztere tritt nach PARADE unabhängig und meist auch zeitlich früher auf als die allgemeine Arteriosklerose, obwohl anzunehmen wäre, daß die gleichen pathogenetischen Faktoren, die zu einer Arteriosklerose führen, im wesentlichen im ganzen arteriellen System zu gleicher Zeit wirksam sind. Dem ist aber tatsächlich nicht so. Die regionalen Unterschiede müssen also durch organbedingte Eigenheiten der arteriellen Vaskularisation und Vasomotorik bedingt sein.

In der Literatur (HOCHREIN, REIN, WIMMER, HAUSS, PARADE) wird von der Sonderstellung des Koronarsystems gesprochen. Diese Sonderstellung äußert sich danach im wesentlichen in drei organbedingten Eigenheiten der Koronararterien, auf die im Folgenden etwas näher eingegangen werden muß. Es sind dies der andersartige Bau der Koronarwand, die besondere Schlingelung der Koronargefäße und die besondere Struktur des Intimapolsters.

Der Bau der Koronararterienwand wurde von SPALTEHOLZ und HOCHREIN untersucht. Ergänzend zu diesen Befunden, die als

wesentliches Kriterium gegenüber gleichkalibrigen Gefäßen anderer Provinzen eine stark verdickte Intima herausstellten, fand DUANCIC, daß die Koronararterien vorzugsweise durch spiralg angeordnete Muskelzüge ausgezeichnet sind. Vergleicht man nun ein derartig spiralg-muskuläres Gefäß mit einem, das vor allem zirkulär angeordnete Muskelzüge besitzt, dann wird das spiralg-muskuläre sich bei einer Kontraktion erweitern, das zirkulär angeordnete aber sich verengen. Dieses eigenartige Wechselspiel zwischen den Muskelgruppen, deren Endeffekt durch das Vorherrschen der Spiralmuskulatur bestimmt wird, könnte geeignet sein, die bisher als "paradox" bezeichnete Wirkung von Nervus Vagus und Sympathicus am Koronarsystem zu erklären. Da weiterhin die Intima praktisch gefäßlos ist und vom vorbeiströmenden Blut ernährt wird, vermag ihre Stärke auch die Neigung zu intimalen Ernährungsschwierigkeiten und damit zu erhöhter Atheromatosegefährdung zu erklären.

Die Schlängelung der Koronargefäße, welche bereits beim Säugling angetroffen wird und die im übrigen Arteriensystem als Symptom verminderter Elastizität und gesteigerter Abnutzung betrachtet wird, muß wohl als zweckentsprechende Einrichtung für die leichtere Anpassung der koronaren Gefäße an die vielfach beträchtlichen Größenunterschiede des Herzens in Systole und diastole aufgefaßt werden. Bei normalen Druckwerten vermag diese Verlaufsweise kein wesentlicher Anlaß für eine gesteigerte Abnutzung sein, bei erheblicher Hypertension dagegen wird man sich, vergleicht man diese Gefäße mit einem geschlängelten Flußlauf, die phasenhaft vermehrte Belastung und Abnutzung und somit den nahezu gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Hochdruck und Koronarsklerose (HOCHREIN) sehr wohl verständlich machen können.

Auch die Beschaffenheit der Intimapolster muß in diesem Zusammenhang kurz erwähnt werden. Man hat sie für Erscheinungen vorzeitiger Abnutzung, für Reaktionen der Gefäßwand auf die durch Schlängelung bedingten Wirbelbildungen usw.

zu erklären versucht. Am wahrscheinlichsten sind die Feststellungen von ZINK, der in ihnen Einrichtungen zur Bremsung des hohen Aortendruckes, sowie zur Regulierung der Zuflußmenge sieht, d.h. einen Mechanismus, der den jeweiligen Bedarf des Herzmuskels an Blut zu regulieren vermag. Diese Vorrichtungen sind daher in der Lage, dem Wechsel zwischen Ruheverbrauch und Arbeitshyperämie zu dienen, wobei die Steuerung wahrscheinlich vom Herzen selbst, auf nervösem oder auch humoralem Wege erfolgt.

Die Sonderstellung der Koronararterien ist aber weiterhin gegeben durch ihren frühzeitigen Abgang von der Aortenwurzel und der Tatsache, daß infolge der an dieser Stelle maximalen Druckbelastung auch eine extreme Beanspruchung der Gefäße denkbar wäre. HOCHREIN und Mitarbeiter haben am Wirbelstrommodell zeigen können, daß der mittlere Druck in den Koronarien praktisch dem peripherer Arterien, aber nicht dem zentralen Aortendruck gleicht. Diese Tatsache scheint auf die eigenartige Lage der Koronarostien bezogen werden dürfen, der folgende funktionelle Bedeutung zukommt: Um die von Systole und Diastole unabhängige gleichmäßige Organdurchblutung zu gewährleisten, ist den später abgehenden Gefäßen die sogenannte Windkessel- oder Schwungradfunktion der Aortenwurzel vorgeschaltet, durch welche die Energie der systolischen Blutstöße gespeichert und transformiert wird. Das Koronarsystem besitzt dieses Dämpfungssystem nun nicht und trotzdem zeigen die Blutkurven an den Karotiden und Koronarien weitgehende Übereinstimmung (HOCHREIN). Diese Tatsache ist nur erklärbar durch die besonderen hämodynamischen Verhältnisse an der Stelle ihres Abganges im Sinus Valsalvae. Bei seinen Studien über den Semilunarklappenschluß konnte HOCHREIN zeigen, daß in dem Sinus Valsalvae Wirbelströme entstehen, die dem aortalen Hauptstrom entgegengerichtet sind. Ihre Aufgabe besteht nicht nur darin, die Klappen zu stellen und letztlich zum Schluß zu bringen, sondern auch, obzwar vom systolischen Blutstrom abhängig, den systolischen Blutstoß zu mildern, da sie nur

tangentiale Kräfte zu entwickeln vermögen. Durch Trägheitsmomente überdauern diese Wirbel die Systole und bewirken somit einen Ausgleich zum diastolischen Druckabfall. Sie übernehmen somit die energiespeichernde und transformierende Wirkung, welche die Aortenwurzel für das periphere Gefäßsystem besitzt. Die Sonderstellung des Kranzgefäßsystems liegt aber keineswegs allein in diesen Eigenarten von Bau und Abgang, sondern sehr viel mehr noch in der Eigenart des Organs, das es zu versorgen hat. Bei dieser Betrachtung kann festgestellt werden: Es gibt kein Organ, das so pausenlos tätig ist und durch so unaufhörliche Änderung seiner Aktionsphasen seine aufgelagerten großen Gefäße in so hohem Maße auch mechanisch beansprucht, wie das Herz. Wenn wir uns verdeutlichen, welche Größenveränderungen das Herz dabei durchmacht, in welchem extremen Grade die Gefäße vor allem in der Längsrichtung auf Druck und Zug beansprucht werden, dann kann keine andere Gefäßprovinz mit dieser Belastung konkurrieren. Es ist nicht erstaunlich, daß AUFDERMAUER, FREY, UEHLINGER, HADORN bei Extrembelastungen über koronare Intimarisie, selbst bei vollkommen Gefäßgesunden, berichtet haben. Diese Vorkommnisse werden viel zu wenig beachtet. Von vielen Autoren wie VEITH, WINTERNITZ, THOMAS und LE COMPTE werden sie als bevorzugte Ursachen der jugendlichen Koronarsklerose angesehen.

Darüberhinaus kann als gesichert gelten, daß das Herz als Ausdrucksorgan für alle Affekte angesehen werden muß (WYSS), dergestalt, daß die Reflexschaltung psychogen verursachter cardialer Reizbeantwortung anscheinend zu den Uranlagen menschlicher Wesensansprechbarkeit gehört. Die körperliche Belastung mit ihren Anforderungen an das Koronarsystem ist dem Belastungseffekt eines psychischen Traumas nicht vergleichbar. Die Hämodynamik z.B. im Zustand einer Angst, kann als Muster der Unökonomie bezeichnet werden. (THAUER). Gehäufte seelische Affekte erlauben im Gegensatz zur körperlichen Beanspruchung keine Anpassung im Sinne eines Trainings, sondern schaffen eher die Ausgangslage einer gesteigerten Sen-

sibilisierung und Irritierbarkeit.

Schon diese wenigen Ausführungen mögen zeigen, daß das Koronarsystem in vieler Hinsicht eine Sonderstellung inne hat und mit dieser einer erhöhten Gefährdung ausgesetzt ist.

C. Ätiologie der Koronarsklerose

Will man die Frage nach der Möglichkeit einer frühzeitigen Prophylaxe mit dem Ziel der Verhütung der Manifestation ernsthafterer Symptome beantworten, so ist die genaue Registrierung aller möglichen Noxen in Stärke und Wirkungs-dauer eine äußerst wichtige Voraussetzung. Und hier setzen bei einem Leiden, wie es die Koronarsklerose nun einmal darstellt, bereits die ersten Schwierigkeiten ein. Die Koronarsklerose hat nicht nur eine, sondern eine Vielzahl von möglichen präexistenten Schädigungen und Noxen aufzuweisen, deren schädigende Wirkungen oftmals nur äußerst schwer oder nachträglich überhaupt nicht mehr aufzuklären sind. Es ist nur möglich, die wichtigsten und immer wiederkehrenden präexistenten Schädigungen und möglichen Noxen herauszuarbeiten und ihre Beziehungen zur Entwicklung der Koronarsklerose versuchen, näher zu beleuchten. Eine Verallgemeinerung wird dadurch erschwert, daß die Bedeutung der einzelnen Krankheitsbedingungen je nach dem Alter des Patienten wechseln kann, sodaß bei den verschiedenen Altersquerschnitten die Bedeutung derselben jeweils eine andere ist. STEINMANN faßt dahingehend zusammen, daß bei den verschiedenen Altersgruppen die Krankheitsentstehung eine andere sein müsse.

Die Koronarsklerose ist die frühzeitigste Manifestation der Arteriosklerose und nach PARADE keinesfalls gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer allgemeinen Gefäßsklerose. Sie kann jedoch mit einer allgemeinen Gefäßsklerose vergesellschaftet vorkommen. Sie tritt äußerst häufig auf.

Schon bei Kindern wurde eine ausgeprägte Koronarsklerose beobachtet. (WAHLGREN) ENOS, BEYER und HOLMES fanden anläßlich von Sektionen gefallener amerikanischer Korea-kämpfer mit einem Durchschnittsalter von 22,1 Jahren in 77,3 % aller Fälle makroskopisch wahrnehmbare Koronarveränderungen. In einer kritischen Würdigung bemerkt allerdings SIGLER, daß freilich praktisch 58 % dieser Soldaten sklerosefrei gewesen seien, aber auch ein Prozentsatz von 42 % ist für dieses Durchschnittsalter sehr hoch. Es wird daraus deutlich, wie früh gerade das männliche Geschlecht von einer Koronarsklerose befallen werden kann.

Einer Tabelle von KIRCH ist zu entnehmen, daß vom 40. Lebensjahr an die mehr oder weniger deutliche Sklerosierung der Koronarien außerordentlich zunimmt und, daß sie mit dem 50. Lebensjahr soweit fortgeschritten ist, daß man sagen kann, jeder 2. Mensch habe in diesem Alter eine deutliche Koronarsklerose. Nach diesem Zeitpunkt steigt das Befallen-sein noch stark an.

SPAIN, BRADESS und HUSS fanden bei durch Unfall, Mord oder Suicid gestorbenen Personen, die als "gesund" bezeichnet wurden und deren Lebensalter zwischen 36 und 46 Jahren lag, in bereits 50 % eine deutliche Koronarsklerose, die sich in ihrer Ausprägung von einer gleichaltrigen Gruppe, die an Koronaraffektionen gelitten hatte, interessanterweise nicht unterschied. Jedoch ist bei genauer Verwertung der Ergebnisse aus allen Häufigkeitsstatistiken zu entnehmen, daß die Koronarsklerose nicht gleichmäßig mit zunehmendem Alter zunimmt, sondern in Schüben zur Entwicklung kommt. Es sei noch auf eine Schwierigkeit hingewiesen, die die Beurteilung der klinischen Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Koronarsklerose unsicher macht. Es ist dies der Umstand, daß bei Vergleichsuntersuchungen zwischen Patienten mit Koronarsklerose und herzgesunden Patienten wohl die sich klinisch eindeutig manifestierenden Koronarsklerosen erfaßt werden können, man kann jedoch bei den angeblich gesunden Kontrollpersonen nie wissen, wie viele mit

einer klinisch symptomlosen Koronarsklerose darunter sind. Dieser Anteil ist zweifellos bedeutend, denn neben der Ausbildung eines noch näher zu besprechenden Kollateralkreislaufes gibt es Koronarsklerosen mit klaffenden Lumina, in deren Gefolge oft keine schwereren Durchblutungsstörungen auftreten. KIRCH und auch WINDHOLZ berichten sogar von einer Erweiterung, die bis zur Aneurysmenbildung ging. Jedoch sind meist auch bei der nicht stenosierenden Koronarsklerose wichtige Funktionsausfälle zu verzeichnen, die sich vorwiegend in einer Störung des Ruhe- und Arbeitsstoffwechsels des Myocards äußern. Hierdurch wird erhellt, wie wichtig es ist, sich mit den Problemen der Früherkennung der Koronarsklerose zu befassen.

Zur Klärung der Zusammenhänge zwischen Lebensalter und Grad der Koronarsklerose wurden WHITE, EDWARDS und DRY bei 600 an verschiedenen Erkrankungen gestorbenen Patienten im Alter von 30 bis 89 Jahren die Herzkranzgefäße in allen ihren Abschnitten mit der größten Sorgfalt untersucht von jedem Jahrzehnt 30-39; 40-49; usw. bis zu einem Alter von 89 Jahren je 100 Herzen. Die einzelnen Kranzgefäße und ihre Hauptäste wurden gemessen, von ihrem Beginn in je 3 Hauptabschnitte eingeteilt, sodaß insgesamt 16 Segmente untersucht und tabellarisch erfaßt wurden. Es wurden außerdem 4 Stufen der Sklerose zwischen minimalem Beginn und totalem Verschuß der Gefäße unterschieden. Danach nahm der Grad der Sklerose, wenn auch unterschiedlich, in jedem Segment zu und erreichte mit etwa 55 Jahren seinen Höhepunkt. Danach nimmt nach den genannten Autoren der Grad der Sklerose, wenn auch unterschiedlich in jedem Segment bis zum 75. Jahr wieder ab, um zum Schluß in einigen Segmenten wieder anzusteigen. Betrachtet man nur die Sklerosen starker Ausprägung vom 3. und 4. Grad, so ist die Spitze im 6. Jahrzehnt noch deutlicher. Bemerkenswert ist, daß die Autoren schon im 3. Lebensjahrzehnt in einzelnen Segmenten bei 18 % der Herzen eine Sklerose 3. und 4. Grades fanden. Ein wesentlicher Unterschied im Verhalten des rechten und linken

Kranzgefäßes ist nicht gegeben, jedoch war eindeutig die Sklerose des absteigenden Astes der Arteria coronaria sinistra am stärksten ausgeprägt. MÖNCKEBERG beobachtete die Reihenfolge des Befallenseins der einzelnen Äste wie folgt: Arteria coronaria sinistra; Arteria coronaria dextra; Anfangsteil des Ramus circumflexus.

Die Bedeutung der Erbmasse für Herzkrankheiten im Allgemeinen und für die Koronarsklerose im Besonderen gilt als erwiesen. ASCHHOFF, GÄNSSLEN und andere haben dies schon vor Jahren anhand ausgedehnter Stammbaumuntersuchungen bewiesen. Die Bedeutung des Erbfaktors wird von KAHLER und WEBER nach Untersuchungen an Zwillingspaaren, die eine spezielle erbliche Disposition der Kranzgefäße hatten, und eine frühzeitige Koronarsklerose entwickelten, für wahrscheinlich gehalten. Der Erbgang ist dominant, gelegentlich unregelmäßig dominant. PARADE und LEHMANN berichten über ein erbgleiches Zwillingspaar. Jeder der beiden Zwillinge ging etwa im gleichen Lebensalter an der gleichen Koronarsklerose, ja sogar des gleichen Koronarastes und zwar des so häufig befallenen vorderen absteigenden Astes zugrunde. Beide eineiige Zwillinge, die natürlich die gleiche Konstitution aufwiesen, huldigten freilich auch den gleichen Lebensfreuden. Beide rauchten sehr stark.

Untersuchungen von BOAS und Mitarbeitern und ebenso von ALVORD über vererbte Störungen des Lipoidstoffwechsels bei vorliegender Koronarsklerose ergaben eine eindeutige Erbllichkeit dieser Störungen. ALVORD berichtet über eine Familie, von deren 50 Mitgliedern vom weiblichen Teil abstammend 30 an Xanthomen bzw. an Koronarsklerose, meist ohne Hypertonie litten. Bei 16 Personen dieser Familie wurden genaue Untersuchungen der Blutlipide und des Cholesterinspiegels vorgenommen. Bei 15 und 16 Personen war eine beträchtliche Steigerung der Blutlipide oder des Serum-Cholesterins bzw. beides festzustellen. Das durchschnittliche Lebensalter der Familie betrug 52,8 Jahre, war also sehr niedrig, während das Durchschnittsalter des

anderen Familienzweiges 72,2 Jahre betrug. Der dominant erblich übertragene Defekt bei diesen Erkrankungen ist nach ALVORD die Störung des Lipoidstoffwechsels. Die verschiedenartige Manifestation zeige lediglich den Grad der Störung an.

BOAS und Mitarbeiter stützten diese Untersuchungen an Leuten jenseits des 60. Lebensjahres fort. An 100 Kranken mit klinisch sicherer Koronarsklerose und an deren Blutsverwandtschaft, soweit sie erreichbar war, wurde nach der Methode Schönheimer-Sperry das Gesamtcholesterin und die Cholesterinester im Serum bestimmt. 43 dieser Koronarkranken hatten erhöhte Cholesterinwerte über 280 mg%. Die Verwandtschaft von 28 dieser Kranken konnte, wenn auch nicht vollständig untersucht werden. In der Hälfte der untersuchten Probanden fanden sich Serumcholesterinwerte über 280 mg%. Koronarkranke mit erhöhtem Cholesterinspiegel hatten meist auch Verwandte mit der gleichen Anomalie. Vererbt wird also sowohl die Neigung zur Koronarsklerose als auch Lipoidstoffwechselstörungen und darüberhinaus noch weitere konstitutionelle Eigenschaften.

Ein weiterer Faktor zum Auftreten koronarer Sklerose stellt zweifelsohne das Geschlecht dar. In den letzten Jahren sind bei der Untersuchung der Häufigkeit der Koronarerkrankungen bemerkenswerte Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt worden. WHITE und JONES berichten, daß von 100 Koronarsklerose-Patienten 60 Männer und 40 Frauen waren. CLAWSON fand bei einem Sektionsmaterial von 1215 Fällen das Verhältnis des Befallenseins mit Koronarsklerose Männer und Frauen wie 4,2 : 1. Es ist bisher immer darauf hingewiesen worden, daß die stärkere Belastung des männlichen Geschlechts durch den Beruf, durch Sorgen, vielleicht auch durch das Rauchen, der ganz andere Lebensstil, die Ursache darstellten. Diese Faktoren sollte man aber nicht überschätzen. Tatsächlich erkrankt die Frau auch und zwar schwer und häufig an Koronarsklerose und an Herzinfarkt, aber erst in späteren Jahren als der Mann. Die Statistiken stimmen in

dieser Beziehung völlig überein und zeigen, daß in Lebensjahren, in denen die Männer schon häufig koronarsklerotische Beschwerden und Herzinfarkte haben, die Frauen diese Erkrankung überhaupt noch nicht aufweisen. GLENDY, LEVINE und WHITE untersuchten 100 Koronarsklerose-Patienten unter 40 Jahren. Davon waren 96 Männer und 4 Frauen. Dieses auffallend seltenere Auftreten der Koronarsklerose bei der Frau änderte sich aber schlagartig nach dem Eintritt der Frau in das Klimakterium. Nach HOCHREIN und SCHLEICHER ist bis zu diesem Zeitpunkt das Verhältnis Männer zu Frauen wie 6 : 1, danach wie 1 : 1. RATSCHOW, KLOSTERMANN und STECKNER machen endokrine Momente für die unterschiedliche Verteilung der Koronarsklerose auf die Geschlechter und die Gleichheit des Befallenseins nach Eintritt der Frau ins Klimakterium verantwortlich. WUEST, DRY und EDWARDS fanden bei 100 im Alter von 40 Jahren gestorbenen oophorektomierten Frauen eine ausgebildete Koronarsklerose, bei 100 nicht kastrierten Frauen im gleichen Alter keine Koronarsklerose. Männer, die jahrelang wegen Prostatahypertrophie mit hohen Dosen weiblichen Sexualhormons behandelt wurden, haben in der Regel nur ebenso geringgradige koronarsklerotische Veränderungen wie sonst nur Frauen (RIVIN und DIMITROFF).

Bekanntlich ist die tierexperimentelle Erforschung der Skleroseentstehung außerordentlich schwierig. Die schwere Sklerose, besonders die Koronarsklerose ist bei Tieren der freien Wildbahn sehr selten. Sie wird aber beim domestizierten Hühnervieh beobachtet, und so sind z.B. Hähnchen und Hühner interessante Versuchsobjekte zur Erforschung der Ursachen der Koronarsklerose. Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß tierische experimentelle Koronarsklerose nicht ohne weiteres der menschlichen gleichgesetzt werden darf. Immerhin geht folgendes aus amerikanischen Untersuchungen (STAMMLER, KATZ und PICK) hervor: Man kann bekanntlich mit Cholesterinfütterungen Lipoid einlagerungen der Aorten und Koronarwand erzielen. Aber die Ausprägung der koronaren Veränderungen

ist bei Hähnen weit ausgeprägter als bei Hühnern. Wenn man Nebennierenrindenhormone, wie Desoxycorticosteron oder Cortison über längere Zeit mit Cholesterin verfüttert, so erreicht man noch stärkere koronare Veränderungen. Die gleichzeitige laufende Verabfolgung von Oestrogenen bedeutet keinen Schutz vor der Ausbreitung der Koronarsklerose, wenn auch zusätzlich Cortison gegeben wird. Im Tierexperiment wirken Oestrogene offenbar therapeutisch (vergl. KATZ), denn es gelingt bei cholesteringefüttertem Hähnchen, die Koronarsklerose, durch längere Zeit verabfolgtes Follikulin, zur Rückbildung zu bringen. Man hat aus diesen Ergebnissen bereits therapeutische Nutzenwendungen gezogen, auf die später noch ausführlicher eingegangen wird.

Auch über den Grad der Disposition der einzelnen Rassen zur Koronarsklerose gibt es eine Reihe von Arbeiten. Man gewinnt daraus den Eindruck, als ob die Völker der weißen Rasse ziemlich gleichmäßig und stark betroffen sind. Zum dramatischen Ereignis des Infarktes soll es bei Engländern häufiger kommen als bei Iren. Juden neigen bei gleichem Befallensein mehr zum Infarkt, als die anderen weißen Völker; Japaner weniger. Bei Negern soll die Koronarsklerose sehr viel häufiger als bei Weißen auftreten, aber im Verhältnis seltener klinisch manifest werden. (ASHMAN, BURSH und VOORHIS).

Die Koronarsklerose soll bei den primitiven Völkern ebenso häufig vorkommen, wie z.B. bei Amerikanern, jedoch zeigen die Primitiven seltener klinische Manifestationen. VAKIL berichtet aus Indien, daß dort kleinere Gemeinschaften, wie Perser und Juden stärker von der Erkrankung befallen seien, als Hindus und Moslems. Betrachtet man vorstehende Untersuchungsergebnisse, so scheint weniger die rassische Disposition als die Lebensgewohnheiten ein ausschlaggebender Faktor für die Entwicklung einer Koronarsklerose zu sein.

Auch der Einfluß des Konstitutionstypus auf die Entwicklung einer Koronarsklerose wurde untersucht. SPAIN, BRADESS und HUSS berichten, daß bei an den Folgen einer Koronarsklero-

se, meist Koronarverschluß, verstorbenen Personen unter 46 Jahren der athletische Typus stark überwog. Am gefährdetsten hat sich nach GERTLER und Mitarbeitern, sowie BÄHR, in etwas höherem Alter der primär athletische Typus mit sekundär pyknischen Einflüssen erwiesen.

Ein weiterer, höchst wichtiger Faktor im Zusammenhang mit der Entstehung einer Koronarsklerose ist die Ernährungsweise. SCHETTLER hat mehrfach darauf hingewiesen, daß die Überernährung nicht nur mit Fetten und Lipoiden, sondern auch mit Eiweiß, dazu geeignet ist, der Entwicklung der Koronaratherome, in die sich späterhin Kalk einlagert, Vorschub zu leisten. Die bereits erwähnten tierexperimentellen Ergebnisse unterstützen diese Behauptung. Auch wurde bereits darauf hingewiesen, daß die Koronarsklerose bei sehr primitiv lebenden Völkern seltener manifest wird, als bei Völkern mit sehr hoher Zivilisation. Das Hungern schützt weitgehend vor der Sklerosierung und deren Folgen. Durch die lange Zeit der Unterernährung in Deutschland waren in der Zeit vor der Währungsreform die koronaren Erkrankungen mit ihren Komplikationen weitgehend zurückgedrängt. BANSI und Mitarbeiter und ebenso PARADE haben gezeigt, daß ein rasches Ansteigen der fast stets sklerotisch bedingten Herzinfarkte nach der Währungsreform zu verzeichnen ist. Untersuchungen an unterernährten Gefangenen und in hohem Alter verstorbenen Dystrophikern haben gezeigt, daß bei diesen Menschen atheromatöse Veränderungen der Koronarien fast fehlten, sodaß sich nach KELLER (zit. nach PARADE) der Schluß aufdrängt, daß die atheromatösen Einlagerungen unter den Bedingungen der Dystrophie wieder aufgehoben werden könnten.

Obwohl die Ernährungsweise eng mit den allgemeinen Lebensumständen verknüpft ist, erschien es notwendig, dieselbe gesondert zu behandeln. Der allgemeine Lebensstil darf bei der Besprechung der Faktoren, die für die Entwicklung einer Koronarsklerose verantwortlich gemacht werden müssen, nicht vergessen werden. Die ganze Lebensführung der Menschen

hochzivilisierter Länder steht im Zeichen der Hetze. Die zunehmende Motorisierung, Mechanisierung und Automatisierung führt zu immer größerem Mangel an körperlicher Bewegung. Darüberhinaus mangelt es an frischer Luft, Schlaf und Erholung. Der Mensch steht unter der dauernden Sorge, sein Pensum nicht schaffen zu können und unter der ständigen Furcht, durch die geringste unvorhergesehene Beanspruchung aus dem Programm geworfen zu werden. Auch die Erholungspausen sind spannungsgeladen. Durch Reize, wie Nikotin, Kaffee wird die Nacht, die Zeit des trophotropen parasympathischen Systems zum Tage gemacht. Adrenalin als Sympathicushormon erhöht den Blutdruck und setzt den Wirkungsgrad des Herzens herab. So trägt wahrscheinlich der moderne Lebensstil zur Förderung koronarer Schäden bei. Ständige psychische Traumen, denen besonders Menschen in verantwortungsvollen Positionen ausgesetzt sind und länger lastender seelischer Druck tun das ihre. Dies alles führt dazu, daß die psychisch bedingten und neurovegetativ sich auswirkenden "Stress"-Reaktionen in den Vordergrund rücken. Nach SELYE beantwortet der Körper u.a. diese psychischen Traumen mit einer entsprechenden, immer gleichartig verlaufenden Reaktion. SELYE hat die Gesamtheit all dieser Einwirkungen als "Stress" bezeichnet und die Summe aller Abwehr und Anpassungsvorgänge im Organismus als "allgemeines Adaptionssyndrom". Dabei wurden drei Phasen unterschieden, die "Alarmreaktion", das "Resistenzstadium" und das "Erschöpfungsstadium". Bei diesen Vorgängen spielt neben endokrinen Einflüssen eine über das Hypophysenzwischenhirnsystem gehende Irritation des Sympathicus eine wesentliche Rolle. Kommt es nun bei einem Individuum zu einem psychischen Trauma, so führt der Stress, wie auch bei der körperlichen Arbeit, zu einer Steigerung des systolischen Blutdruckes: jedoch mit dem großen Unterschied, daß bei der körperlichen Arbeit der diastolische Druck sinkt oder zumindest gleich bleibt mit Abnahme des peripheren Widerstandes, während er bei psychischer Erregung ansteigt und der

arterielle periphere Widerstand zunimmt. (THAUER). Es fehlt bei psychischem Stress einer den Bedürfnissen des Organismus angepaßten Lösung. Bei häufiger Wiederholung kommt es jeweils zur Auslösung des gleichen Mechanismus und dadurch zu häufigen Blutdruckschwankungen. Nach WOLLHEIM dürfen diese starken Blutdruckschwankungen, die auch im Initialstadium der Hypertonie gefunden werden, als mechanisch irritierend auf die Gefäßwände angesehen werden. Schon ASCHOFF sah die Lokalisation der ersten atheromatösen Veränderungen an den Stellen stärkster mechanischer Irritation der Gefäßwand, also an den Abgangsstellen der Arterien. Dies gilt in besonderem Maße aber für die Koronarsklerose, da die Koronarien, wie bereits erwähnt, besonders empfindlich auf inadäquate vasomotorische Einflüsse reagieren. Es geht aus dem oben aufgezeichneten Mechanismus eindeutig hervor, daß gehäufte, auf psychische Traumen zurückzuführende, Stressreaktionen nicht nur zu funktionellen Störungen der Koronarien führen können, sondern im Laufe der Zeit auch zu morphologischen Veränderungen im Sinne einer Koronarsklerose führen. Der mit dem modernen Lebensstil vielfach verknüpfte Tabakabusus mag das seinige dazu beitragen, besonders wohl die inhalierete Zigarette, die nach verschiedenen Autoren (PARADE) ebenfalls die Adrenalinproduktion fördert und deren Effekt bei Menschen, die an Beschwerden im Sinne einer Kranzgefäßdurchblutung leiden, ungünstig wirkt. Auf der anderen Seite konnte JOCKL durch systematische Untersuchung von 1700 Altersturnern und Turnerinnen zwischen 40 und 84 Jahren zeigen, daß diese Menschen, die ihr Leben lang systematisch Sport getrieben hatten, trotz ihres hohen Alters und vielseitig anstrengender sportlicher Wettbewerbe im wesentlichen keine Anzeichen hatten, die auf das Vorliegen einer koronaren Schädigung hinwiesen. Systematisch das ganze Leben lang betriebene Leibesübungen halten nach PARADE offenbar das Gewebe des menschlichen Körpers jung, insbesondere auch die Gefäßwände, denn sonst müßten bei der Häufigkeit derartiger Beschwerden, gerade in den in Frage kommenden Altersklassen,

mehr koronare Schäden zur Beobachtung gekommen sein. PARADE betont dabei, daß die Leibesübungen zweifelsohne keinen ausschließlichen skleroseverhütenden Faktor darstellten, aber in erheblichem Maße das ihrige dazu beigetragen, die Entwicklung einer Koronarsklerose zu hemmen.

Eng verbunden mit den allgemeinen Lebensumständen ist der Beruf. Nach BÄHR ist ein unterschiedlicher Befall durch Koronarsklerose von Geistesarbeitern gegenüber Handarbeitern festzustellen. BÄHR gibt aufgrund eingehender Untersuchungen zu diesem Problem folgende Tabelle:

<u>Koronarien</u>		<u>stark verändert</u>	<u>mittel</u>	<u>zart</u>
Geistesarbeiter	(24)	17 (71,0%)	4 (16,5%)	3 (12,5%)
Handarbeiter	(62)	25 (40,5%)	14 (22,5%)	23 (37,0%)

Es geht daraus hervor, daß Geistesarbeiter eindeutig stärker von der Koronarsklerose bedroht sind. Nach Untersuchungen von VAKIL sind die Berufsgruppen Ärzte, Anwälte, Bankiers und hohe Verwaltungsbeamte am stärksten betroffen. MORRIS und HEADY konnten bei englischen Ärzten feststellen, daß die gehetzten Praktiker häufiger an Koronarsklerose-Folgeleiden starben, als die dort eher ein ruhiges Leben führenden Spezialisten. Taxi- und Busfahrer in den Großstädten sind auch stärker gefährdet. Es sind dies alles Berufe, die bei weitgehender körperlicher Untätigkeit das Nervensystem, wenn auch meist unbewußt, stark belasten.

Einer der klassischen ätiologischen Faktoren, die bei der Entwicklung sklerotischer Wandveränderung der Koronararterien eine wichtige Rolle spielen, ist der Hochdruck. Die Koronarsklerose ist, wie eindeutig erwiesen wurde, nicht Ursache sondern u.U. Folge einer bestehenden Hypertonie. BÜRGER stellte fest, daß die Häufigkeit der Hypertensionen eine allmähliche Frequenzzunahme um das 40. Jahr herum zeigt,

wie diejenigen der Koronarsklerose ein maximales Vorkommen zwischen 50 und 70 Jahren. Genaue Untersuchungen an Familien von Medizinstudenten (THOMAS und COHEN) haben die für den Kliniker bekannte Tatsache erhärtet, daß in Hypertonikerfamilien mehr Koronarsklerose vorkommen, als in Familien mit normalem Blutdruck. Es gibt jedoch leider nur sehr wenige zuverlässige Angaben über Bevölkerungsgruppen, bei denen Blutdruckmessungen vor dem Auftreten von klinisch manifesten Koronarsklerosen gemacht wurden.

Die Entwicklung einer Koronarsklerose auf dem Boden einer essentiellen Hypertonie wird einmal hervorgerufen durch den erhöhten Blutdruck, zum anderen durch den Elastizitätsverlust der gealterten Gefäße. Der Hochdruck geht zudem mit einer Herzhypertrophie einher. Der Herzmuskel hat vermehrte Arbeit zu leisten, er beeinträchtigt die Windkesselfunktion des Koronarsystems und verschiebt den Wirkungsgrad des Herzmuskels in ungünstige Bereiche. Nach WEZLER-BÖGER hat das Herz des Hypertonikers laufend eine Mehrleistung von 50 % zu erbringen. Da aber sowohl die essentielle Hypertonie als auch die Koronarsklerose auf Alterationen des arteriellen Systems, wenn primär wahrscheinlich auch nicht auf derselben, beruhen, so ist derselbe Alterungsvorgang bei beiden Erkrankungen einleuchtend. Jedoch ist es auffällig, daß die Koronarsklerose wiederum besonders häufig beim männlichen Geschlecht auftritt, während die Hypertonie in derselben Altersgruppe aber beim weiblichen Geschlecht überwiegt. Der erstmals auftretende Infarkt auf dem Boden einer Koronarsklerose findet sich beim Manne häufiger als bei der Frau (SIGLER). Ferner findet man bei jüngeren Individuen, die auf dem Boden einer Koronarsklerose einen Infarkt erlitten, selten eine Hypertonie.

Inwieweit gehen nun essentielle Hypertonien mit einer Erhöhung des Lipoproteinspiegels und des Alpha-Wertes vergesellschaftet einher? Angaben hierüber sind einer Statistik von GOFMAN zu entnehmen, die über 309 Fälle geht, unter Berücksichtigung der diastolischen Blutdruckwerte und der

Lipoproteine bei einer durchschnittlichen Bevölkerungsgruppe von 40-49 Jahre alten Männern. Es geht daraus hervor, daß kein einfacher, sondern nur ein bedingt kausaler Zusammenhang zwischen essentieller Hypertonie und der Entwicklung einer Koronarsklerose bestehen muß.

DUBLIN und MARKS weisen in einer ausführlichen Arbeit auf die Beziehungen zwischen Fettsucht und dem Auftreten tödlicher oder klinisch manifester Koronarsklerose hin. Eine von MASTER, JAFFE und CHESKY aufgestellte Statistik beweist eindeutig, daß die Letalität an Koronarsklerose bei fettsüchtigen Patienten wesentlich höher liegt, als bei solchen, mit Normalgewicht und, daß mit Zunahme des Übergewichtes auch die Mortalität zunimmt. Diese Beziehung ist natürlich keine vollkommene, denn auch viele nicht fettsüchtige Individuen starben an den Folgen einer Koronarsklerose selbst in relativ jungen Jahren, und umgekehrt haben nicht alle Fettsüchtigen eine Koronarsklerose. Interessanterweise fehlt bei Frauen dieser Zusammenhang wiederum gänzlich. Die genannten Autoren glauben sich zu der Annahme berechtigt, daß der erhöhte Sauerstoffverbrauch, die gesteigerte Herzarbeit und vor allem die Hand in Hand gehenden Hyperlipämien und Hypercholesterinämien und die dadurch bedingten Cholesterinablagerungen in den Koronarien beim Fettsüchtigen für Zunahme der Koronarsklerose verantwortlich zu machen sind. GOFMAN und Mitarbeiter versuchten zu beweisen, wie sich die Übergewichtigkeit mit Entwicklung zur Koronarsklerose im Bezug zum Lipoproteinspiegel verhielt. Es wurden zunächst Untersuchungen angestellt, um die Beziehungen zwischen Lipoproteinspiegel und Übergewicht zu klären und dann die Fragen um die Koronarsklerose mit hinein genommen. Die an einer wahllos herausgegriffenen Bevölkerungsgruppe vorgenommenen Bestimmungen zeigten eine ausgesprochene, wenn auch nicht vollkommene Korrelation zwischen Obesitas, Lipoproteinspiegel und Alpha-Werten. Die Größenordnung der Korrelation war aber geringer als erwartet. Das will besagen, daß der Grad des Übergewichtes nur ein geringer Teil der

Gesamtfaktoren ist, die den Alpha-Wert bestimmen. Dennoch zeigen die Messungen, daß im Durchschnitt für jede 10 % der Überschreitung des idealen Gewichtes eine Zunahme der Alpha-Werte von 5 Einheiten besteht. Man kann daraus ziemlich genau schätzen, wie groß die Zunahme der Alpha-Werte infolge Obesitas für die erhöhte Koronar-Mortalität an fettsüchtigen Individuen ist. GOFMAN stellte hierfür sogar eine Formel auf. Vergleicht man danach z.B. die relative koronare Mortalitätsrate für Individuen mit 40 % Übergewicht, gegenüber solchen Individuen mit idealem Gewicht, so ergibt sich ein Verhältnis der beiden Koronar-Mortalitäten von 9,2 : 5,7, also +1,6 für die Übergewichtigen. SCHETTLER stellte eine über 512 Fälle gehende Statistik auf, nach der die Fettsucht in 2,3 % der Fälle als maßgebliche Vorkrankheit für die Entstehung einer Koronarsklerose anzusehen ist.

In der Frage der Beziehung der Koronarsklerose zu Störungen der inneren Sekretion und der hormonalen Korrelation liegen vor allem Einzelbeobachtungen über Koronarsklerose bei Schilddrüsenerkrankungen vor. Nach einer über 512 Fälle gehenden Statistik fand SCHETTLER Schilddrüsenerkrankungen als Vorkrankheiten, auf deren Boden es dann in 0,6 % der Fälle zur Entwicklung einer klinisch manifesten Koronarsklerose kam. HOELZER beobachtete bei einem 3 Jahre alten Kind mit angeborener Schilddrüsenhypoplasie eine schwere Koronarsklerose mit starken Verkalkungen an der Grenze von Intima und Media und bedeutende Intimaverdickung. Der gleiche Autor sah eine ähnlich schwere verkalkende Arteriosklerose von der Aorta bis zu sämtlichen Ästen der Kranzarterien bei einer 43 jährigen Patientin mit dystrophischem Hypothyreoidismus. Während HOELZER in der durch Schilddrüsenhormonmangel verursachten Hypercholesterinämie die Ursache der ungewöhnlich frühen Arteriosklerose seines Falles sieht, weist MERKEL der allgemeinen starken Herabsetzung des Stoffwechsels die entscheidende Bedeutung zu. MÜLLER, LINZBACH und ROTTER halten die starke Herabsetzung

der Oxydationen für das Entscheidende.

Untersuchungen von ALVORD zeigten, daß die Koronarsklerose auch bei anderen Erkrankungen, wie Xanthomen und Xanthelasma, mit einer Erhöhung der Blutlipoide und des Blutcholesterins einhergehen kann. In der Tat besteht ein enger Zusammenhang zwischen Koronarsklerose und diesen Erkrankungen, wobei die Xanthome meist der Koronarsklerose vorausgehen oder mit ihr vergesellschaftet sind. HARRIS berichtet von mehreren solchen Fällen. Alle drei Gruppen von Xanthomatosen, das Xanthelasma, das Xanthoma tendinosum, sowie Xanthoma tuberosum treten familiär auf. Alle drei zeigen auch bestimmte Veränderungen der Lipoproteine von niedrigem spezifischem Gewicht. (GOFMAN). Aus den Angaben geht hervor, daß Xanthelasma, Xanthoma tuberosum und Xanthoma tendinosum eng verwandte Störungen sind. Xanthoma tendinosum besteht bei solchen Personen, bei denen Lipoidstoffwechselstörungen am deutlichsten sind. Patienten mit Xanthoma tendinosum zeigen auch deutlich Xanthelasma, obwohl Xanthelasma häufig ohne gleichzeitig beobachtetes Xanthoma tendinosum gefunden wird. Individuen mit Xanthelasma verdienen jedoch eine sehr genaue Prüfung, da sie Sehnenveränderungen aufweisen können, die einer oberflächlichen Untersuchung entgehen. Solche Veränderungen zeigen sich insbesondere an den Streckseiten der Hand und an der Achillessehne. Die Erhöhung der Lipoproteine und der Alpha-Werte lassen den Schluß zu, daß alle 3 Typen von Xanthomatose charakterisiert sein müssen, durch eine besonders hohe Anfälligkeit für Koronarsklerose; besonders wegen der deutlichen Veränderungen dieser Werte bei Xanthoma tuberosum und Xanthoma tendinosum. Es liegt bei diesen Erkrankungen auch eine höhere Koronar-Mortalität vor, wie aus Beobachtungen von GOFMAN hervorgeht. Das stimmt auch im großen und ganzen mit den klinischen Beobachtungen überein, obwohl genaue quantitative Tabellen dieser Gruppen noch nicht zur Verfügung stehen. Die excessive Koronar-Mortalität ist bei diesen Gruppen wohl sicher auf die extreme Lipoproteinstörung zurückzuführen.

CULLINAN und GRAHAM beobachteten in Übereinstimmung mit anderen Autoren, daß bei Diabetes mellitus behafteten Patienten die Koronarsklerose frühzeitiger und ausgiebiger auftrat als bei anderen Menschen. Nach ENKLEWITZ ist die Koronarsklerose und ihre Folgezustände die Haupttodesursache der Zuckerkranken. CRUISCKSHANK meint, daß eine allgemeine Arteriosklerose, die gleichzeitig die Koronar- und Pankreasgefäße trifft, zur Hyperglykämie, sowie zur Glukosurie führe. PARADE und SCHMIDT sahen einen Fall, bei dem eine schwere Koronarsklerose und ein Diabetes mellitus bei einer Frau zusammentrafen, bei der die Erkrankung in die Zeit der endokrinen Umstellung des Klimakteriums fiel, in welcher sowohl für die Entwicklung der Koronarsklerose als auch für die eines Diabetes mellitus besondere Chancen bestehen. Die Autoren führen dies auf die Labilität im endokrinen System zurück. WEARN dagegen weist darauf hin, daß die starke Ausbildung der Koronarsklerose in einem Alter aufzutreten pflege, in dem auch der Altersdiabetes häufig zur Entwicklung komme, sodaß die lange Krankheitsdauer des Diabetes ein Zusammentreffen begünstige. Weiterhin fiel GOFMAN und Mitarbeitern auf, daß Diabetiker in der Azidose und im Koma eine ungünstige Verteilung der Lipoproteine aufwiesen. Es besteht eine auffällige Zunahme von S_f^O 200-100 und der S_f^O 100-400 Lipoproteine. Bei allen Fällen lag der durchschnittliche Alpha-Wert bei 240 E, verglichen mit 53 E bei entsprechenden Kontrollen. Das würde eine erhöhte Akkumulationsrate an Koronarsklerose bei der diabetischen Azidose beweisen. Da jedoch die diabetische Azidose im Allgemeinen nur von beschränkter Dauer ist, werden solche merklich erhöhten Raten wahrscheinlich nur auf kurze Zeitabschnitte beschränkt sein. Wenn die Azidose behandelt wird, kehrt die gestörte Lipoproteinverteilung bei den diabetischen Patienten quantitativ zu den Kontrollwerten zurück. Es sind noch viele Untersuchungen nötig, um zu beweisen, welches Ausmaß diabetischer Dekompensation nötig ist, um derartige Störungen auszulösen und, inwieweit es durch häufigere Wiederholung azidotischer

Zustände zu irreparablen Schäden an den Koronarien im Sinne einer Sklerose kommt.

Unter den ätiologischen Faktoren, die für die Entwicklung einer Koronarsklerose in Betracht kommen, spielt die rheumatische Entzündung eine bedeutende Rolle. (EICKHOFF). Nach SCHETTLER ist die Polyarthritidis rheumatica acuta et chronica aufgrund einer 512 Fälle erfassenden Statistik in 15 % als Vorkrankheit für eine Koronarsklerose anzusehen. W. MEYER vertritt die Auffassung, daß der Rheumatismus sensibilisierend auf die besonders anfällige Gefäßintima der Koronarien wirkt, ihren feinmolekularen Aufbau schädigt und den von der Gefäßlichtung adventitiawärts gerichteten Saftstrom behindert. Dies gilt nach W. MEYER insbesondere für die Polyarthritidis rheumatica mit floriden Entzündungssymptomen. Es soll nach dem gleichen Autor zur Insudation von Eiweiß und zum Niederschlag großer Fett-Eiweiß-Moleküle in der Gefäßwand kommen, wie sie von HUECK, BREDT und HOLLE gefunden wurden. Nach SCHETTLER wird die Koronargefährdung des Rheumatikers durch bestimmte Veränderungen der Serumlipoid- und Lipoproteinspektren angezeigt.

Auch fokaltoxische Wirkungen können einen Effekt auf die Koronarwand auslösen. Durch Streuung von eiweißhaltigem Material mit bakteriellen Erregern in den Organismus kann es zur Allergisierung und dadurch u.U. zu einer Arteriitis coronaria kommen. Nach CHIARI und v. ALBERTINI können sich späterhin in den derart geschädigten Koronarinnenwänden Sklerosen etablieren. Es kann aber auch über die Allergisierung zu einer anderen organischen Erkrankung kommen, z.B. zu einem rheumatischen Geschehen, das wiederum die Vorkrankheit für eine Koronarsklerose darstellen kann. Neuerdings weiß man, daß auch manche Viruserkrankungen und Rickettsiosen zu einer Koronariitis und über den erwähnten Weg zur Koronarsklerose führen können.

Betrachtet man zusammenfassend die endogenen und die exogenen ätiologischen Faktoren, die bei der Entwicklung einer

Koronarsklerose im Vordergrund stehen, im Hinblick auf ihre Bedeutung in der Früherkennung und Prophylaxe der Erkrankung, so läßt sich folgendes sagen:

Die endogenen Faktoren sind weitgehend hereditär, konstitutionell und altersmäßig bedingt und daher als vom Schicksal gegeben aufzufassen. Ihre Beachtung läßt aber wertvolle Hinweise auf eine Sklerosegefährdung der Koronarien zu.

Anders ist es bei den exogenen Faktoren. Hier läßt sich besonders im Hinblick auf die Änderung der allgemeinen Lebensumstände und der Ernährungsweise koronargefährdeter Personen vieles erreichen. Auf die rechtzeitige und umfassende Behandlung koronargefährdender Vorkrankheiten sei hingewiesen. Das Vorhandensein pathologischer Hyper- und Dyslipämien ist jedoch lediglich ein Hinweis auf die Gefährdung, nicht aber auf die Ausprägung und Schwere der Koronarsklerose.

D. Pathogenese der Koronarsklerose

Die Pathogenese der Koronarsklerose ist charakterisiert durch reziproke Beziehungen zwischen Koronararterienwänden und Blut. Systematische Untersuchungen haben gezeigt, daß, wie bereits erwähnt, bei Kindern Intimaverdickungen in den ersten Lebensmonaten auftreten. (HAUSS). Bereits im 6. Lebensmonat bilden sich 2 Intimaschichten aus, eine elastisch-hyperplastische und eine elastisch-muskuläre. (BORK). Im Laufe der ersten Lebensjahre bildet sich eine zusätzliche Bindegewebsschicht aus. Diese Schichtbildung wurde auch an anderen Arterien beobachtet, tritt jedoch bei den Koronarien Jahrzehnte früher auf als anderen Orts. (BORK, GROSS, EPSTEIN, KUGEL und andere). Das Wesen der Koronarsklerose besteht also darin, daß es primär zu einer subendothelialen Proliferation von Fibroblasten und zum Auftreten einer mucoiden metachromatischen Grundsubstanz in die Koronararterienwand kommt, (MOON, RINEHART) die

wahrscheinlich Chondroitinschwefelsäure sein dürfte. (BÜRGER) Die grob dispersen Eiweißkörper nehmen in der Koronararterienwand zu. (W.FREY) Die Intima wird dicker, teils diffus, teils herdförmig, wobei vor allem die Herde Lipotide enthalten.

Cholesterinester, Cholesterinesterfettsäuregemische, Glycerinester, phosphathaltige Lipotide und Kalksalze lagern sich leicht in der mucoiden Grundsubstanz ab. Die Lokalisationen der stärksten arteriosklerotischen Intimaverdickungen hängt, wie schon erwähnt, von den hämodynamischen Verhältnissen der einzelnen Gefäßprovinzen ab. (ENOS, BEYER, HOLMES). Es ist nun eine wichtige Erkenntnis, daß die zur Koronarsklerose führenden Veränderungen in den einzelnen Lebensstufen verschieden wirksam sind. Die Intimaveränderungen sind meist keineswegs schicksalsmäßig bedingte Alterungsvorgänge, sondern als echte krankhafte Erscheinungen aufzufassen. Treten die Intimaverdickungen bereits in früher Jugend auf, dann sind charakteristisch für sie Fibrose mit Einlagerung von Lipoidzellen, die nicht akkumulieren. Treten sie im Alter auf, dann akkumulieren diese Lipoidzellen, wobei es häufig zu Atheromen kommt. (LEARY).

Es wird angenommen, daß die sklerotischen Wandveränderungen sich sehr allmählich entwickeln und sich in Schüben verstärken. Plötzlich auftretende Permeabilitätsstörungen bei Infektionen oder ähnlichen Prozessen können zu akuten Eiweißverquellungen der Intima führen. (v.ALBERTINI, MEESEN und E. MÜLLER). E. MÜLLER nimmt für die Pathogenese der Koronarsklerose folgenden Mechanismus an: Zunächst kommt es zu herdförmiger plasmatischer Durchtränkung der Intima unter Eiweißausfällung und Eiweißimprägnierung kollagener Fasersysteme. Gleichzeitig oder nachfolgend werden in diesen Eiweißmassen Lipotide sichtbar. (Lipoidphanerose). Diese initiale Eiweißimprägnation der Intima führt -- unter der Einwirkung mechanischer Faktoren -- zu einer Vergrößerung der arteriosklerotischen Herde durch Hyalinisierung, Verbreiterung und Neubildung kollagener Fasern. Hierdurch kommt es

(infolge lokaler Hypoxydose und begünstigt durch stoffwechselhemmende Faktoren) in den blutfernen, medianahen Zonen der Intima zu Nekrosen des Gewebes unter starken Quellungserscheinungen der paraplasmatischen Fasersubstanzen und zu einer verstärkten Lipoidose. Der Quellungsvorgang vollzieht sich zur Hauptsache an Fasergrundsubstanzen und hyalinen Eiweißmassen, daneben auch an quellfähigem Eiweißsubstanzen in Atheromherden (Lipoid-Eiweißkomplexe). Auslösende Faktoren der Gewebserstickung und der Faserverquellung sind unter anderem eine allgemeine Hypoxydose (bei Anämien, Kollaps, CO-Wirkung), eine allgemeine Azidose (z.B. bei Diabetes), mechanische Kräfte (Blutdrucksteigerung) und eine lokale Hypoxydose (infolge verstärkter Hyalinisierung der oberflächlichen Zonen des Intimaherds und dadurch bedingter Herabsetzung der Diffusionsgröße für Sauerstoff.) Ferner wirken im gleichen Sinne Störungen im Gewebsstoffwechsel durch Aufstauung plasmogener quellfähiger Eiweißkörper oder durch lokale Azidose im Verlauf von Nekrosenbildung (bei erliegender Oxydation, bei verstärkter Fettsäurebildung, bei Ansammlung und erschwertem Abtransport von organischen Säuren, z.B. Eiweiß-Karboxylgruppen). Es ist anzunehmen, daß alle diese Faktoren über eine Säurequellung des hyalinisierten Gewebes wirksam sind. Der Quellungsvorgang vermag nach morphologischen Kennzeichen akut zu verlaufen. Die Verquellung tritt bevorzugt bei Kranzgefäßsklerose junger Menschen auf. Dies findet seine Erklärung in der erhöhten Quellungsneigung frisch hyalinisierter Bindegewebsfasern und in der grundsätzlich höheren Quellungsbereitschaft jugendlicher Gewebe. Mit steigendem Alter (sowohl der Skleroseherde als auch des Erkrankten) nimmt die Quellungsneigung der Intimanekrosen ab. Dieses hängt mit der zunehmenden sklerotischen Verdichtung hyaliner Bindegewebszüge zusammen und geht parallel mit einer stärkeren Verkalkungsneigung. Es herrschen bei älteren Menschen Fasernekrosen ohne Verquellungserscheinungen vor. Die besondere Neigung jugendlicher Intimaherde zu Verquellungen und Quellungsnekrosen hat eine große Bedeutung für das klinische Bild der koronaren Frühinsuffizi-

enz und Früh-Thrombose. Sie kann zu einer akuten Einengung der Gefäßlichtung und damit zur tödlichen Durchblutungsinsuffizienz des Herzmuskels oder zur Entwicklung einer Thrombose führen. Sie erklärt den gerade bei Jugendlichen oft überraschend auftretenden Koronartod, zumal, wenn eine starke oder unzweckmäßige Herzbelastung hinzutritt.

MEESEN stellt unabhängig und übereinstimmend bei Untersuchungen über die Frühsklerose des Koronarsystems fest, daß beim Ablauf der Arteriosklerose eine Auflockerung der Intima durch ein fettfreies Ödem, sowie fibrinoide Verquellungen der subendothelialen Bindegewebszüge eine wichtige Rolle als Frühschaden spielen. Für ihre Entstehung sind eine hypoxämische Änderung der Blutgewebsschranke, aber auch direkte entzündliche toxische Schädigungen der Gefäßwand, sowie Zirkulationsstörungen verschiedenster Ursache pathogenetisch wirksam. Er findet häufig bei jugendlichen Koronarsklerosen mit begleitender Thrombose eine geradezu charakteristische, lebhafte Vaskularisation aller Gefäßwandschichten, auch der Intima und hier vornehmlich der Randbezirke atheromatöser Herde. Die reparative Vaskularisation ist nicht beweisend für eine primär entzündliche Ätiologie der Gefäßwandsklerose, von der entzündliche arteriitische Intimaveränderungen und periarteritische Prozesse abzutrennen sind.

BREDT unterscheidet bei der Koronarsklerose pathohistogenetisch drei Stadien: a) die fortschreitende Phase (das akute, floride Krankheitsstadium) als direkte Folge hämatogen-toxischer Einwirkung. Sie besteht in einer serösen, fibrinoiden oder mucoiden Aufquellung der Grundsubstanz, veranlaßt durch den Übertritt flüssiger Blutbestandteile aus dem Gefäßlumen in die Gefäßwand mit zellig-seröser Infiltration und Hyperplasie der Intima und mit Bildung von Lipoidniederschlägen, b) die Stillstand- und Ausgleichsphase (das Stadium der Verfestigung des örtlichen Krankheitszustandes). Sie führt unter der Wirkung mechanischer Faktoren (Blutdruck, Materialspannung der Gefäßwand, Gefäßkontraktionen, Scherungs-

kräfte) zu einer Verfestigung der Intimaherde unter Neubildung von kollagenen und elastischen Fasern, die wiederum durch Einlagerung hyaliner Massen weiter verfestigt werden. Die Trägheit des Stoffwechsels in diesen Herden führt zu weiteren mehr oder minder starker Lipoidablagerung. Diesem Stadium folgt c) die Phase der sekundären Umbildung (das Stadium der nichtobligaten Ablagerungsvorgänge). Allgemeine Stoffwechselstörungen (Lipämie) und örtliche Ernährungsschwierigkeiten in den Intimaherden führen zur Lipoidose und Atherombildung, zur Verkalkung und verstärkten Hyalinisierung. Die im weitesten Sinne als Entzündungsvorgang aufgefaßte Koronarsklerose ist danach kein zwangsläufig chronisch-progredientes Leiden. Sie hat einen Beginn, einen Höhepunkt und ein Ende, d.h. sie kann mit einem Schaden abheilen, der zu ihrem Verlauf in gleichem Verhältnis steht, wie die Narbe zur floriden Entzündung. Die Koronarsklerose wird grundsätzlich von der Altersfibrose und -ektasie der Gefäße, sowie von der kompensatorischen Wandhypertrophie bei Hypertonie getrennt. Eine ähnliche Auffassung der Koronarsklerose als einer von Stoffwechsel her bestimmten entzündlichen Ausgleichsreaktion der Intima vertritt HOLLE. Er trennt Lipoidose und Atheromatose der Gefäßwand von der Sklerose, die er als den bestimmenden Faktor der vollausgebildeten Arteriosklerose ansieht. Die Sklerose entwickelt sich als Endergebnis und Ausheilungszustand serös zelliger Entzündungen und umschriebener ödemartiger Flüssigkeitsvermehrungen in den subendothelialen Intimazonen. Die gleich serös-ödematös-entzündliche Flüssigkeitsvermehrung führt die weiteren Veränderungen bei der Koronarsklerose herbei: die Lipoidose und Atheromatose der Gefäßwand. Die Lipide werden immer erst im Anschluß an eine Auflockerung und vermehrte Flüssigkeitsdurchtränkung der Gefäßwand abgelagert. Ist die Schädlichkeit stärker, so kommt es zur Nekrose des Gewebes unter Wasseraufnahme "Quellungsnekrose" als Folge einer chemisch-toxischen Einwirkung bei verschlechterten Ernährungsbedingungen der erkrankten Intima und zur

Entwicklung von Atheromherden. Die Theorie der toxisch-allergischen Entstehung der Koronarsklerose wird auch in anderen Arbeiten erörtert. FREY betont, daß es nicht nur eine "degenerative" Gefäßwandsklerose, sondern auch eine Koronarsklerose "entzündlicher Genese" gibt. Frühschaden (Fibrinexsudation, fibrinoide Verquellung, großzellige basophile Zellreaktion, Nekrose) und der weitere Ablauf des Prozesses (perivaskuläre granulomartige Zellinfiltrate und sekundäre Narbenbildung) werden als Veränderungen allergischer Natur angesehen. EICKHOFF anerkennt rheumatische Gewebsschäden für die Entwicklung der Koronarsklerose. Bei rheumatischen Herzfehlern mit und ohne frischem Recidiv weicht die Arteriosklerose nach der Lokalisation der Veränderungen und der Zunahme mit dem Alter nicht von dem üblichen Bilde ab. Mediaveränderungen, die unter schwereren Intimaherden gefunden werden, sind histologisch als reparative Vaskularisationen und unspezifische Zellensammlungen gekennzeichnet. Da die neuere Arterioskleroseforschung das initiale Ödem der Gefäßwand stark in den Vordergrund rückt, scheint es uns von Bedeutung zu sein, daß ein solches Ödem nicht nur, wie von meisten Autoren angenommen wird, toxisch ausgelöst werden kann, sondern auch hypoxidotisch. Das haben schon die experimentellen Beobachtungen von MEESEN wahrscheinlich gemacht, in denen nach Serumkollaps und Histaminkollaps, aber auch nach einfachem orthostatischen Kollaps, schwere Verquellungen an der Wand der Kranzarterien des Herzens beim Kaninchen nachgewiesen wurden. Bewiesen wurde die schon von MEESEN vermutete Bedeutung des Sauerstoffmangels durch ALTMANN. Er konnte bei Katzen nach länger dauerndem akutem O_2 -Mangel im Unterdruck die gleichen ödematösen Aufquellungen an den Kranzadern des Herzens, an kleinen Leberarterien und -- sehr ausgesprochen -- an der Aorta nachweisen.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild: von einigen Autoren, vor allem von BREDT und seinen Mitarbeitern, wird die toxisch-entzündliche Genese der koronarsklerotischen

Herdbildungen stark in den Vordergrund gerückt, von anderen -- LINZBACH, MERKEL und ROTTER -- dagegen die Bedeutung der Druckbelastung der Arterien für die klassisch-arteriosklerotischen Veränderungen herausgestellt.

Die verschiedenen Arbeiten konvergieren aber in der Auffassung, daß den arteriosklerotischen Herdbildungen eine Stoffwechsel- bzw. Ernährungsstörung der bradytrophen Strukturen der Arterienwand zu Grunde liegt und, daß die einmal entwickelten Herde zwangsläufig von den akuterer Stadien zur Sklerose tendieren.

Wie bereits ausgeführt, hat die Sauerstoffverarmung am menschlichen Herzmuskel ihre Ursache in der stenosierenden Koronarsklerose, die mit der Rigidität und Einengung des Lumens einhergeht. Wenn dieser arteriosklerotische Prozess fortschreitet, findet als Kompensationsvorgang eine zunehmende Ausbildung von Anastomosen statt. Bestehen Anastomosen, zu anderen Koronararterien, so hängt das Schicksal des Gewebes nicht allein vom Zustand des einen Astes ab, da die Möglichkeit besteht, daß notfalls ein Ast die Blutversorgung des anderen mit übernimmt. Insbesondere im Bereich des Septums kommt es zur Anastomosenbildung, auch zwischen Ästen der rechten und linken Kranzarterien. Die beim gesunden Herzen gefundenen Anastomosen haben jedoch nur einen Durchmesser von etwa 40 μ , wie durch Injektion von wasserlöslicher Farbflüssigkeit bewiesen werden konnte. Ihre Bedeutung für einen leistungsfähigen Kollateralkreislauf dürfte daher nicht sehr hoch zu veranschlagen sein. Anders jedoch liegen die Verhältnisse beim erkrankten Herzen, vor allem bei der stenosierenden Koronarsklerose. In diesen Herzen konnten Kollateralen von 40 - 200 μ nachgewiesen werden (BLUMGART). Diese für die Kollateralversorgung bedeutsamen Anastomosen werden gebildet, wenn ein Bedürfnis besteht. Durch Tierversuche wurde festgestellt, daß solche Kollateralen in der unglaublich kurzen Zeit von 5 - 12 Tagen entstehen können. Ursache ihres Auftretens ist der Durchblutungsmangel an Herzmuskelteilen, verursacht durch die Koronarsklerose, aber auch Koronarthrom-

bose und ähnliche lumeneinengende Vorgänge können auslösender Reiz sein. Ihre Bildung ist unabhängig vom Lebensalter, selbst bei Greisen fanden sich solche Anastomosen nicht, wenn nur eine geringfügige Koronarsklerose bestand. Die Durchblutungsnot bewirkt also die Neubildung von genügend weiten Kollateralen aus einem anderen Koronarabschnitt. Diese Befunde machen es verständlich, daß bei der Autopsie gelegentlich ein totaler Koronarverschluß gefunden wird, ohne, daß sich bei den Patienten im Leben irgendwelche subjektiven Beschwerden manifestierten und ohne, daß autoptisch eine Herzmuskelschwiele beobachtet werden konnte.

Für die Ausbildung der Anastomosen spielen nach MILLES und DALESSANDRO die in der Anlage verankerte Weite der Koronarien und das Herzgewicht eine weitere entscheidende Rolle. Die beiden Autoren gaben 1954 hierfür einen Index an, der dem Quotienten aus dem Herzgewicht in Gramm und der Summe der Umfänge der beiden Kranzgefäße nahe deren Ursprungsort in mm entspricht. Im allgemeinen bewegt sich dieser Index zwischen 25 und 40, mit zunehmendem Alter wird er kleiner. Im Gegensatz dazu stehen aber jene rasch einsetzenden stenosierenden Koronarsklerosen der linken Arteria coronaria, vor allem im absteigenden Ast, etwa 2 cm stromabwärts von ihrem Abgang, die eine häufige Todesursache im 5. Lebensjahrzehnt darstellen und meist als plötzlicher Herztod beschrieben werden. Hierbei kommt es nicht mehr zur Anastomosenbildung.

E. Früherkennung der Koronarsklerose

Wenn auch kein Zweifel besteht, an den Beziehungen zwischen Koronarsklerose und Koronartod, so ist es doch außerordentlich schwierig, das Vorliegen einer Koronarsklerose in vivo mit Sicherheit zu diagnostizieren. Es besteht leider heute meist keine Möglichkeit, eine Abtrennung vorzunehmen zwischen solchen klinischen Befunden, die von der Koronarsklerose hervorgerufen sind und solchen neurovegetativer, spastischer Genese. Es kann also nur anhand der in der speziell-

len Frage der Abtrennung dieser klinischen Erscheinungen sehr spärlichen Literatur der Versuch unternommen werden, zu einer klinischen Diagnose der Koronarsklerose beizutragen. Eine ausführliche Darstellung klinischer Bilder der Koronarsklerose kann im Rahmen dieser Arbeit selbstverständlich nicht gegeben werden. Die Feststellung von BAUER, daß 55 % aller Diagnosen nur aus der Anamnese und dem Aspekt und weitere 20 % durch eingehende physikalische Untersuchungen zu stellen sind und nur 20 % durch die Einschaltung des Labors, muß man auch für die Koronarsklerose als zutreffend ansehen. Die Entstehung der Koronarsklerose beruht auf den bereits ausgeführten ätiologischen und pathogenetischen Faktoren, die im Laufe des Lebens ständig in ihrer Bedeutung wechseln. Während in jüngeren Jahren die als Stresseinwirkung aufzufassenden exogenen Faktoren im Vordergrund stehen, nimmt mit dem Alter der Einfluß der endogenen und der durch Vorkrankheiten bedingten Faktoren zu. Im mittleren Alter überschneiden sich die beiden und sind verantwortlich für die hohen Erkrankungsziffern in diesem Lebensabschnitt.

Durchforscht man die Lebensgeschichte der letzten 10 Jahre bei Koronarsklerotikern und fragt man genauer nach Mißempfindungen am Herzen, so ist man erstaunt, in welchem hohen Prozentsatz derartige Herzsensationen in verschiedenen Abstufungen bestehen. (PARADE, BOCKEL). Das gleiche besagen katamnestische Untersuchungen. Die Koronarsklerose verläuft also nicht symptomlos; sie macht sich häufiger als zugegeben oder angenommen, individuell allerdings in recht verschiedener Tönung, bemerkbar. Das kann ein leichtes Ziehen oder vorübergehender Herzdruck sein, ein hartnäckiger, linksseitiger Schulterschmerz, Schweregefühl oder Unbehagen im linken Arm, Oppressionen bei körperlicher Anstrengung, Angst und Beklemmungszustände, Attacken schwer erklärbarer Dyspnoe usw. Die Starre der sklerotischen Koronarien macht sich immer dann umso intensiver bemerkbar, wenn eine verringerte koronare Weitbarkeit mit gesteigerter Herzleistung

einhergehen soll, wie etwa bei körperlicher Belastung. Die meisten älteren Menschen nehmen die Mißempfindungen des Herzens als Last des Altwerdens ohne weiteres in Kauf und halten es nicht für nötig, wegen des Auftretens oben beschriebener Symptome einen Arzt aufzusuchen. Das erklärt zu einem Teil die Schwierigkeit einer rechtzeitigen Diagnosenstellung. Dazu kommt, daß in praxi neben der Koronarsklerose meist noch zusätzliche Faktoren, z.B. spastische Komponenten, Aërophagie usw. auftreten, die das klinische Bild verwaschen, aber für die Entstehung der Herzschmerzanfälle von großer Bedeutung sind. Es kann aber dadurch oft nicht gesagt werden, in welchem Ausmaß neben der Koronarsklerose die anderen Störungen zusätzlich beteiligt sind. Es wird deshalb häufig das Vorliegen einer Koronarsklerose angenommen, wenn die Untersuchung des Patienten keine anderen Momente aufdeckt und vor allem auch dann, wenn die Herzschmerzanfälle im 5. Lebensjahrzehnt oder später erstmalig auftreten. Jedoch wird sich die Klinik niemals mit solchen Vermutungsdiagnosen zufrieden geben und deshalb nach genauer Auswertung der gezielten Anamnese weitere Untersuchungen anstellen:

FRANKE kam zu dem Ergebnis, daß bei Kranken mit dem hypersensitiven Carotis-Sinus-Syndrom cardialer Genese stets sowohl die Receptorenantenne des Reflexes, der Carotis-Sinus in Form einer Arteriosklerose oder sonstigen Wandschädigungen als auch das Erfolgsorgan, das Herz, meistens in Form einer mehr oder minder ausgeprägten Myokardschädigung oder Koronarsklerose verändert waren.

Zur Stütze der oben angeführten Arbeitshypothese führt FRANKE folgende Untersuchungen durch:

1. Bei mehr als 50 zur Obduktion kommenden Herzkranken, bei denen in vivo trotz starken Carotis-Druckes an richtiger Stelle kein Carotis-Syndrom bestand, wurde autoptisch keine Sklerose bzw. keine sonstige pathologische Veränderung am Sinus caroticus nachgewiesen.
2. Bei einzelnen herzgesunden Personen konnte röntgenologisch

eine beginnende Verkalkung des Sinus caroticus bei klinisch entsprechender Fühlbarkeit des Bulbus der Carotidsgabel festgestellt werden. Trotzdem war der Carotisversuch negativ. In diesen Fällen ergab weder die Klinische, elektrokardiographische noch die röntgenologische Herzuntersuchung einen Anhaltspunkt für eine Myokardschädigung.

Nach all dem Gesagten war es verständlich, daß das besagte Carotis-Syndrom kardialen Typs besonders häufig bei Patienten mit Gefäßsklerose und allen jenen Krankheiten gehäuft beobachtet wird, die zur Sklerose an den Reflexorten des Carotis-Sinus-Reflexes führen.

So entspricht die von FRANKE an über 3000 Personen geprüfte Reflexhäufigkeit mit 6,4 % durchaus der in der Literatur von pathologisch-anatomischer Seite festgestellten Häufigkeit der Kombinationssklerose an Sinus caroticus und Herzkranzgefäßen.

Es gelang FRANKE in auffällender Häufigkeit bei älteren Personen mit dem Carotis-Sinus-Syndrom der röntgenologische Nachweis von beginnenden Verkalkungen am Sinus caroticus; ebenfalls der röntgenologische Nachweis einer Koronarsklerose.

Ausgehend von der Tatsache, daß ganz allgemein hypoxische Veränderungen der Herzmuskulatur sich im Elektrokardiogramm insbesondere in seinen Kammerteilen manifestieren, untersuchten DIETRICH und SCHWIEGK die Beziehungen zwischen der auf verschiedene Art zustande gekommenen Anoxie des Herzmuskels und den Veränderungen im EKG. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die hypoxisch bedingten Alterationen meist auf einer Koronarinsuffizienz beruhen. Allerdings können gelegentlich die bei der Koronarinsuffizienz gefundenen EKG-Veränderungen auch als Folge anderer Schädigungen der Herzmuskulatur beobachtet werden, ohne daß unbedingt eine Koronarinsuffizienz vorliegen muß. Für die Erkennung des Zustandes der Herzmuskulatur benutzt man die direkten bzw. Brustwandableitungen nach WILSON, NEHB und GOLDBERGER, die eine pathophysiologische Deutung der hypoxischen Schädigungen gefördert haben. Es prägen sich

typische Veränderungen in Form einer Senkung des S-T-Seg-
mentes bis zum negativen T im EKG aus.

LEVINE vertritt die Auffassung, daß die "koronaren Verände-
rungen" im EKG unspezifisch sein können. Der Autor ist der
Ansicht, daß diese Veränderungen ihren Ursprung keineswegs
nur in den koronaren Erkrankungen mit ihren Komplikationen
haben, sondern auch in zahlreichen anderen Faktoren, unter
denen primäre Veränderungen des Herzmuskels auf biochemi-
scher oder anatomischer Grundlage bedeutsam sind. LEVINE
erörtert anhand von EKG-Beispielen, um welche Faktoren es
sich im Einzelnen handelt, die zu Veränderungen der T-Zacke
der ST-Strecke und der QRS-Gruppe führen. Er erläutert z.B.,
daß selbst das scheinbar konstante Bild der Linkshypertrophie
im EKG durch Elektrolytveränderungen wandelbar ist. Es sind
demnach vorwiegend ischämische, infektiöse, chemisch-pharma-
kologische, nervöse und endokrine Einflüsse, welche "koro-
nare Veränderungen" der T-Zacke hervorrufen können. Nach
LEVINE sind es nicht weniger als 67! In ähnlicher Weise sol-
len unspezifische Einflüsse auf die S-T-Strecke zustande
kommen. So entwickelte sich bei einem 19 jährigen Mann mit
einer intracraniellen Erkrankung (rupturiertes Aneurysma
eines Hirngefäßes) im EKG ein typisches Infarktbild, ohne
daß die Obduktion eine Erkrankung des Herzens, insbesondere
der Koronargefäße ergeben hätte. Unspezifische Veränderun-
gen von ST treten jedoch seltener auf als von T. Sicherste
Hinweise für eine echte Koronarerkrankung sind dagegen nach
LEVINE Veränderungen von QRS, insbesondere der Q-Zacke. Hier
sind unspezifische Einflüsse sehr selten. Lassen sich nun
Regulationsstörungen im Bereich der Koronarien gegen orga-
nisch bedingte Durchblutungsstörungen im Gefolge einer Ko-
ronarsklerose überhaupt sicher abgrenzen, nachdem schon die
Deutung "koronarer Veränderungen" umstritten ist?

Um die erwähnten Störungen neurozirkulatorischer Art früh-
zeitig praktisch im EKG von denen zu unterscheiden, die als
Folge einer organischen Kranzgefäßstenose auf arterioskle-
rotischer Basis anzusehen sind, wurde von MASTER und Mitar-

beitern der sogenannte Zweistufen-Belastungs-EKG-Test entwickelt und kurz darauf ergänzt, um seine Zuverlässigkeit in dieser Frage unter Beweis zu stellen, durch gleichzeitige i.v. Verabreichung von Gynergen (Ergotamintartrat). MASTER nahm 5 Versuchspersonen mit sicherer stenosierender Koronarsklerose, zum Teil mit durchgemachtem Herzinfarkt. Dieselben zeigten bei der Zweistufenübung, die vor und nach der i.v. Applikation von 0,5 mg Gynergen durchgeführt wurde, die gleichen EKG-Veränderungen, nämlich RST-Depression und Veränderungen der T-Zacke. Hingegen war bei 5 Versuchspersonen, bei denen der dringende Verdacht bestand, daß die anginösen Schmerzen nur die Folgen einer vasomotorischen Kranzgefäßdurchblutungsstörung sind, und bei denen vor der Gynergen-Injektion die Zweistufenübung zu deutlichen EKG-Veränderungen führte, bei der 2. Übung nach Gynergen-Gabe keine EKG-Veränderung mehr beobachtet. Die Wirkung des Gynergen ist unklar. MASTER und Mitarbeiter warnen jedoch vor der leichtfertigen Anwendung von Gynergen bei ausgeprägten Koronarsklerosen, da durch unsachgemäße Anwendung es leicht zur Auslösung schwerer anginöser Zustände kommen könnte. Insofern ist die Bedeutung des theoretisch an sich wichtigen Tests praktisch beschränkt. Zusammenfassend ist zu sagen, daß eine exakte Differenzierung, ob eine funktionelle oder eine organische Störung im Sinne einer Koronarsklerose vorliegt, durch die Auswertung lediglich der EKG-Befunde z.Zt. noch nicht sicher möglich ist. Auch in Fällen, in denen das EKG weder auf funktionelle noch organische Schäden hinweist und als völlig normal anzusprechen ist, kann man keineswegs, nicht einmal auf kurze Zeit, eine sichere Voraussage treffen, in dem Sinn, daß eine akute Gefahr nicht vorliegt. Es sind Fälle mitgeteilt, HAUSS, in denen die Patienten seit Jahren unter schweren pectanginösen Anfällen litten und im EKG kein pathologischer Befund zu erheben war. Die Autopsie deckte, nach dem plötzlich eingetretenen tödlichen Herzinfarkt, hochgradige stenosierende Koronarsklerosen auf, viele alte Schwielen, die im EKG stumme Zeugen für die organische

Ursache der durchgemachten pectanginösen Anfälle waren und die großen frischen Herzinfarkte.

Man wird also noch andere Untersuchungsmethoden zur Klärung der gestellten Frage heranziehen müssen. KISS und SLAPAK stellten in diesem Sinne eingehende Untersuchungen an und gelangten zu dem Ergebnis, daß bei Verwendung des sogenannten Manschettentestes nach ROBERTSON und KATZ, der zur Provokation stenokardischer Beschwerden in unklaren Fällen von Angina pectoris benutzt wird, ausschließlich bei organischen Koronarveränderungen im Sinne einer Koronarsklerose sich positive Resultate ergaben. Bei rein funktionellen Beschwerden war der Test stets negativ, bei koronarsklerotischen war er in 70,4 % der Fälle positiv. Die Durchführung des Testes erfolgt folgendermaßen: 5 Minuten arterielle Drosselung bei etwa 100 mm Hg Manschettendruck. Auftreten von stenokardischen Beschwerden nach einigen Minuten oder gleich nach der Stauung. Positiver Test gilt als Beweis für organische Koronarerkrankung im Sinne einer Koronarsklerose. Vor diesem an sich einfachen Test mit einer relativ hohen Sicherheitsquote muß jedoch in praxi auch Zurückhaltung geübt werden, da dem Patienten dadurch größerer Schaden zugefügt werden kann, als die Klärung der Differenzierungsfrage für ihn an positiven Ergebnissen mit sich bringen würde.

Untersuchungen von COELHO und Mitarbeitern ermöglichten es, durch Füllung mit einem Röntgenkontrastmittel eine bessere Beurteilung des Koronargefäßsystems zu gewinnen. Ein direkter röntgenologischer Nachweis der Koronarsklerose wird jedoch erst möglich, wenn es zu ausgedehnten Kalkablagerungen in den Koronarien gekommen ist. Solche verkalkten Gebilde in Form von geschlängelten und verdickten Schattenstreifen, die doppelt konturiert sind und oft vielfach unterbrochen sein können, sind von verschiedenen Autoren wie LENK, KUHLMANN, WOSIKA und ZDANSKY u.a. beobachtet worden. Die praktische Bedeutung dieser Verkalkungen wird von ZDANSKY nicht sehr hoch veranschlagt, da die prognostisch besonders ungünstigen Koronarsklerosen des mittleren Lebensalters meist

ohne wesentliche Verkalkungen verlaufen und daher im allgemeinen die ausgedehnten Verkalkungen bei älteren Menschen übrigbleiben. Die röntgenologische Beobachtung kann bedeutsam sein für klinisch symptomlose und im EKG stumme Fälle der Koronarsklerose.

Bei der Besprechung der ätiologischen Faktoren, die die Entwicklung einer Koronarsklerose fördern, mußte mehrfach auf die hervorragende Bedeutung der Blutlipoidstörungen hingewiesen werden.

GOFMAN und Mitarbeiter bestimmten die Lipoproteine durch Flotationsanalyse mit der Ultrazentrifuge, da dieselben außer dem hohen Molekulargewicht ein niedrigeres spezifisches Gewicht haben als die Serumproteine. So war es durch Änderung der Dichte einer Lösung, in welcher Lipoproteine und Proteine suspendiert sind, möglich zu erreichen, daß die Lipoproteine flotierten und die Proteine sedimentierten. Nach der Trennung war die quantitative Analyse der verschiedenen Lipoproteine und ihrer Konzentration in der analytischen Ultrazentrifuge möglich. Es erwies sich, daß das menschliche Serum charakterisiert ist durch die Anwesenheit einer sehr großen Serie von Lipoproteinen, die in ihrem Molekulargewicht von 60.000 bis 10^{11} reichten. In spezifischen Gewichtseinheiten reichten diese Lipoproteine von weniger als 1,0 g/ml (die sehr großen) bis zu 1,145 g/ml (die kleinsten). GOFMAN bezeichnete die Lipoproteine von einer Dichte unter 1,05 g/ml als die "low density" Lipoproteine, Lipoproteine niederer Dichte, die von 1,05 g/ml und höher als "high density" Lipoproteine.

Es zeigte sich sehr bald, daß die sogenannten "low density" Lipoproteine für das Problem Koronarsklerose eine große Rolle spielen. Die "low density" Lipoproteine werden alle in einem Medium von einem spezifischen Gewicht über 1,05 g/ml in der Schwebe gehalten. Es wurden entsprechende Standardbedingungen geschaffen und die Lipoproteine nach ihrer Flotationskonstante charakterisiert. Als Einheit der ultrazen-

trifugalen Wanderungsgeschwindigkeit wurde die SWEDBERG-Einheit festgelegt, die einer Senkungsgeschwindigkeit von $1 \text{ mal } 10^{-13} \text{ cm/sec/dyn/g}$ entspricht. Für die Flotationsanalyse wurde die SF-Einheit festgelegt, die eine Flotationsgeschwindigkeit von $10^{-13} \text{ cm/sec/dyn/g}$ repräsentiert. In praxi werden die Flotationsgeschwindigkeiten wegen der Selbstverlangsamungen infolge zunehmender Konzentration korrigiert. Die korrigierten Messungen wurden als Standardflotationsraten S_F^O bezeichnet.

Die Hauptmenge der "low density" Lipoproteine im menschlichen Serum sind nun enthalten zwischen S_F^O 4 und S_F^O 400. Diese Lipoproteine standen im Brennpunkt des Interesses beim Studium der Koronarsklerose-Entwicklung, weil sie einesteils die Hauptmasse der Lipoproteine überhaupt repräsentieren, zum anderen aber auch, weil die S_F^O 400 und S_F^O 40.000 eine deutliche Abhängigkeit von der Ernährung zeigten. Es erwies sich als zweckmäßig, eine Unterteilung in vier Gruppen vorzunehmen und zwar in solche von S_F^O 0-12; S_F^O 12-20; S_F^O 20-100 und S_F^O 100-400 Lipoproteinen. Alle diese vier Gruppen kommen nun beim Menschen in allen möglichen Kombinationen und Variationen vor. Die wichtigsten Befunde in bezug auf die Koronarsklerose waren, daß alle diese vier Lipoproteinklassen bei Patienten mit klinisch manifester Koronarsklerose deutlich erhöht sind, verglichen mit Personen gleichen Alters und Geschlechts aber ohne nachweisbare Koronarsklerose. Darüberhinaus konnten GOFMAN und Mitarbeiter feststellen, daß die Lipoproteinerhöhung mindestens mehrere Jahre dem Auftreten der klinisch manifesten Koronarsklerose vorangeht. GOFMAN widmete seine Untersuchungen anschließend an diese fundamentale Feststellung der Aufgabe, wie weit diese Lipoproteinspiegel kennzeichnend sind und, ob sie eins der Hauptdiagnostika darstellen.

Auf die schwierigen und langwierigen Untersuchungen kann im Rahmen dieser Arbeit leider nicht eingegangen werden. Jedenfalls wurden die Messungsergebnisse der vier Lipoproteinklassen in Relation gesetzt und ein einziges kombiniertes, li-

neares Maß daraus gewonnen, der sogenannte Alpha-Wert. Die Untersuchungen gingen dann dahin, festzustellen, ob eine Erhöhung des Alpha-Wertes bei Personen ohne manifeste Koronarsklerose verwendet werden kann, um daraus die zu erwartende Erkrankungs- und damit Mortalitätsrate an Koronarsklerose abzuleiten. Es zeigte sich jedoch, daß der Alpha-Wert allein zu einem bestimmten Lebensalter nicht verwendet werden konnte, um die Sterblichkeit an Koronarsklerose vorauszusagen, wenn man Individuen verschiedenen Alters oder gleichen Alters und verschiedenen Geschlechts verglich. Es wurde sehr bald klar, daß ein wichtiger Faktor außer acht gelassen war, nämlich die Zeitdauer, während welcher ein besonderer Alpha-Wert ein Individuum charakterisiert hat. Wenn man berücksichtigt, daß die Koronarsklerose, auch die nicht manifeste, ein akkumulativer Prozess ist, dann muß man die Gesamtakkumulation in einer bestimmten Zeitspanne als Produkt von Akkumulationsgeschwindigkeit und Zeit messen. Man gewann den Akkumulationsfaktor aus Vergleichen zwischen Individuen mit sicher erkannter Koronarsklerose in verschiedenen Altern. Um das Krankheitspotential der Koronarien zu erfassen, erwies sich die Gesamtakkumulation wichtiger als der Alpha-Wert zu einer bestimmten Zeit. Für eine Person mit einem durchschnittlichen Alpha-Wert wurde die Gesamtakkumulation einfach durch den Wert bestimmt, der sich aus der Beziehung zwischen Alpha-Werten und Alter ergab. Für jedes Individuum mit einem Alpha-Wert, der mit dem Durchschnittswert differierte, wurde nun die im einzelnen begründete Annahme gemacht, daß es durch alle voraus gegangenen Jahre hinsichtlich seines Alpha-Wertes in derselben Prozentgruppe war, wie zu der Zeit der Bestimmung des Alpha-Wertes. Mit Hilfe dieser Annäherung wurde es möglich, den totalen Koronarakkumulationswert aus dem Alpha-Wert zu messen, der zu irgendeinem Zeitpunkt des Lebens gemessen wurde. Es wurde nachgewiesen, daß der Koronarakkumulationswert die Diskrepanz beseitigt, die sich zwischen Alpha-Wert allein der klinischen Beobachtung ergab.

Die Feststellung des Koronarakkumulationswertes im Hinblick auf die Vorhersage des Erkrankungsrisikos an Koronarsklerose erfordert die Ermittlung der zu erwartenden Mortalitätsrate, die jedem einzelnen Koronarakkumulationswert entspricht. Eine solche Tabelle wurde unter Verwendung der Koronarakkumulationswerte bei amerikanischen Bevölkerungsgruppen und den Werten solcher Personen, die nachweislich von Koronarsklerose befallen waren, zusammengestellt. Die Tabelle ermöglichte es, eine Vorhersage der Mortalitätsneigung in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht zu machen. Eine Überprüfung der Daten anhand der "US-Vital-Statistics" ergab eine überzeugende Übereinstimmung der vorhergesagten relativen Mortalitätszahlen. Diese umfassende quantitative Analyse des Einflusses von Alter und Geschlecht auf die Mortalität an Koronarsklerose entsprach sehr gut der Voraussage. Zunächst wurde die höhere Mortalität bei Männern im Vergleich von Frauen, zweitens der Anteil der Sterblichkeitszunahme mit zunehmendem Alter in besonders eindrucksvoller quantitativer Übereinstimmung bei Männern -- mit Ausnahme einer weniger guten Vorhersagemöglichkeit bei den jüngsten Gruppen -- auch bei Frauen quantitativ vorausgesagt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß innerhalb des Rahmens experimenteller Ergebnisse, auf denen die Vorhersagen notwendigerweise fußen, sicher die beobachtete Übereinstimmung mit den Angaben aus den "US-Vital-Statistics" als Stütze angesehen werden kann für die Hypothese von der Beziehung der Koronarakkumulationswerte -- wie sie aus den Lipoproteinmessungen hergeleitet wurden -- zum klinischen Auftreten der Koronarsklerose. Die Verfügbarkeit eines Maßes, das erlaubt, die verschiedenen Individuen hinsichtlich ihrer Aussicht, von einer Koronarsklerose befallen zu werden, zu unterscheiden, erfordert es, festzustellen, welche praktische Anwendbarkeit dieser Information zukommt und ebenso, welchen prognostischen Wert sie hat. Von ebenso großer Wichtigkeit ist die Frage, wie lange Zeit vor der Koronarattacke sich die Vorherbestimmung mit der Lipoprotein-Analyse stellen läßt.

GOFMAN konnte das Schicksal der Koronargefäße von 35 jährigen Männern und Frauen mit verschiedenen hohen Lipoproteinspiegeln voraussagen, für eine Zeitphase, die 30 Jahre nach der erfolgten Lipoproteinmessung liegt, d.h. für das Alter bis zu 65 Jahren. Die erhebliche Differenz in den Lebensaussichten für Personen mit niedrigen Alpha-Werten verglichen mit denen mit sehr hohen Alpha-Werten wurde klar ersichtlich. So ist angeführt, daß von 35 jährigen Männern mit Alpha-Werten über 140 weniger als einer von fünf die Aussicht hat, über 65 Jahre alt zu werden. Im Gegensatz hierzu haben über 95 % derjenigen Männer, die mit 35 Jahren einen unter 60 liegenden Alpha-Wert haben, die Aussicht, 65 Jahre alt zu werden, wenigstens hinsichtlich der Koronarsklerose. Für die Gruppe mit niedrigen Werten kann man daher sagen, daß Koronarerkrankungen kein ernstes Problem sind und auch in der Zukunft nicht sein werden. In den Gruppen mit hohen Werten entstehen Koronarerkrankungen mit großer Wahrscheinlichkeit früh, in höherem Alter fast mit Sicherheit.

Eine weitere Folgerung von großer Bedeutung ergibt sich aus dem akkumulierenden Charakter der Koronarerkrankungen. Für die Therapie und Prophylaxe verdient diese Überlegung besondere Beachtung. Das Erkrankungsrisiko oder die Lebensaussichten hängen vorwiegend vom Koronarakkumulationswert ab. So hat jemand, der bis zum höheren Alter damit warten würde, Vorkehrungen zur Vermeidung ausgeprägter Koronarveränderungen zu treffen, etwa durch Maßnahmen, die eine Erniedrigung der Lipoproteine und damit der Alpha-Werte bezwecken sollen, wenig Erfolgsaussichten, da die Erkrankungswahrscheinlichkeit sich aus dem Zusammenwirken von hohen Alpha-Werten über einen langen Zeitraum zusammensetzt. Aus diesem Grunde haben Präventivmaßnahmen viel größere Erfolgsaussichten, wenn sie schon in frühem Alter beginnen. Je früher im Leben es gelingt, hohe Alpha-Werte zu erfassen und je wirksamer die Maßnahmen sind, diese herabzusetzen und niedrig zu halten, um so weniger ausgeprägt werden die zu Koronarerkrankungen führenden Akkumulationsvorgänge und um so günstiger wird die Prognose.

Trotzdem werden wir, so lange, bis routinemäßige Untersuchungen von Individuen etwa im Alter von 30 bis 35 Jahren eine allgemeine Präventivmaßnahme werden, noch den Problemen der Verhütung und Therapie in den Altersstufen von 45, 55, 65 Jahren und darüber gegenüberstehen. Was die Lipoproteine betrifft, so ist es auf alle Fälle richtig, deren Konzentration dann, wenn sie erhöht ist, zu senken. Man sollte aber mit dem notwendigen Realismus bedenken, welche klinischen Resultate dann noch zu erwarten sind, wenn man mit dem Behandlungsbeginn wartet, bis die Koronarveränderungen bereits sehr ausgeprägt sind. In Fällen, bei denen die Akkumulation weit fortgeschritten ist, erscheint es erfolgversprechender, Maßnahmen unter anderen Gesichtspunkten durchzuführen, als nur mit dem Ziel, eine Senkung der Lipoproteine und Abnahme der Alpha-Werte zu bewirken. Mit anderen Worten muß die Stufenfolge, die zur tödlichen Koronarsklerose führt, an anderer Stelle unterbrochen werden.

F. Prophylaxe der Koronarsklerose

In der Durchführung einer wirksamen allgemeinen Koronarskleroseprophylaxe schlägt VAKIL das Folgende vor: Zunächst Erfassung und Einordnung aller solcher Individuen, die durch endogene, ätiologisch wirksame Faktoren, wie Vererbung, Alter, Geschlecht, Konstitution u.a.m. für die Entwicklung einer Koronarsklerose disponiert sind, in eine Gruppe. Bei dieser Gruppe müßten durch entsprechende Erziehung alle gestaltbaren Lebensumstände ausgerichtet werden auf die Erhaltung der Gesundheit. Außerdem ist eine fortlaufende Überprüfung des Gesundheitszustandes nach dem 45. Jahr anzufordern.

Die Einordnung in eine zweite Gruppe wäre solchen Individuen vorbehalten, die außer durch endogene, ätiologisch wirksame Faktoren auch noch mit weiteren exogenen Momenten, wie Le-

bensumstände, Beruf, Vorkrankheiten u.a.m. belastet sind. Außer den bei der ersten Gruppe empfohlenen Maßnahmen müssen hier nach VAKIL weitere Überwachungen einsetzen, so eine regelmäßige Überprüfung der Lipoid- und Lipoproteinspektren. Außerdem sollte versucht werden, die atheromatosefördernden Vorkrankheiten weitgehend auszuschalten oder zumindest in ihrer Wirkung abzuschwächen, soweit dies möglich ist. Die Cholesterin- und später Kalksalzablagerungen in der Koronararterienwand sind ja nicht allein vom Lipoidgehalt des Blutes abhängig, sondern primär vom Zustand der Gefäße. Die Gefäßinnenwände aber werden durch eine Reihe von Vorkrankheiten geschädigt und dadurch besonders lipoidophil. Es ist also schon viel erreicht, wenn die Zeitdauer des Einwirkens und das Ausmaß der Vorkrankheitsschädigungen auf die Koronararterienintima herabgemindert werden kann. Außerdem ist für diese Gruppe zu fordern, physische Anstrengungen auf ein Minimum zu beschränken; obwohl auf ärztliche Anweisung ausgeführte Bewegungsübungen anzuraten sind. Psychische Aufregungen sollten jedoch, wenn irgend möglich, völlig vermieden werden.

Einer dritten Gruppe bleiben solche Personen vorbehalten, die außer den Kennzeichen der Gruppe eins und zwei mit keinen oder geringen subjektiven Empfindungen, aber mit suspekten EKG-Zeichen, wie latente Koronarinsuffizienz oder Begrenzung der koronaren Reserve, nachgewiesen durch Sauerstoffmangel -- bzw. Zweistufentest -- belastet sind. Ebenso sind solche Personen einzureihen, bei denen eine Arbeitsdyspnoe auftritt, besonders ältere Menschen. Derartige nach VAKIL sogenannte Koronarsklerose-Frühfälle erfordern besondere Aufmerksamkeit und verschärfte Überwachung. Hier gelten im Besonderen alle für die Gruppen eins und zwei geforderten prophylaktischen Maßnahmen. Großer Wert ist hier auf entsprechende Ernährung zu legen. SCHETTLER schlägt deshalb eine Diät vor, die etwa 2000 Cal. pro Tag mit 50 g Fett bietet. Besonders zu achten ist bei diesen Personen auf absolute Regelmäßigkeit im all-

täglichen Leben, vor allem auf ausreichenden Schlaf. Letzteres ist besonders wichtig, da der Organismus im Schlaf auf "Schongang" eingestellt ist.

Sowie bei der fortlaufenden Gesundheitskontrolle der in die Gruppen zwei und drei eingeteilten Personen pathologische Lipoid- und Lipoproteinspektren gefunden werden, hat die spezielle Prophylaxe einzusetzen, mit dem Ziel, diese pathologischen Lipoid- und Lipoproteinverhältnisse wieder zu normalisieren. Wie ja bereits erwähnt, wurden diese pathologischen Lipoidspektren im Serum als koronarsklerosefördernd erkannt, obwohl sie natürlich über den Gehalt der Koronarien an Lipoiden und insbesondere an Cholesterin direkt nichts auszusagen vermögen. Die Normalisierung dieser pathologischen Spektren muß aber prophylaktisches Ziel sein.

Man hat von verschiedenen Ausgangspunkten her versucht, auf die pathologische Lipoid- und Lipoproteinverhältnisse einzuwirken.

Von SCHETTLER, BÜRGER und KEYS wird eine Regulierung der exogenen Fettzufuhr empfohlen. Nach diesen Autoren lassen sich sowohl Hypercholesterinämien als auch Hyperlipämien durch radikale Einschränkung der Nahrungsfette und deren Ersatz durch kalorisch knappe, kohlehydratarme Diäten, dagegen nicht durch die Drosselung cholesterinhaltiger Nahrungsmittel, normalisieren. Absolutes Fasten wurde in diesem Zusammenhang jedoch als schädlich erkannt, weil Hunger oder auch kalorisch unzureichende Nahrung bereits nach wenigen Tagen zur höchst unerwünschten Transporthyperlipämie führt. Auch Kohlehydratmast verhindert die Normalisierung von Hyperlipämien und läßt sie sogar u.U. erst entstehen. SCHETTLER hält unter Begünstigung eiweiß- und vitaminreicher, aber extrem fettarmer Kostformen (20 g Fett pro die max.) bei hyperlipämischen Personen eine tägliche Kalorienzufuhr von 1500 - 2000 Cal. für angemessen. Nahrungscholesterin wird bekanntlich bei Anwesenheit von Fett vom Menschen resorbiert und verwandt. Eine Einschränkung der exogenen Cholesterin-

zufuhr wird jedoch als wirkungslos abgelehnt, weil der Blutcholesteringehalt nicht allein von dem mit der Nahrung zugeführten Cholesterin abhängig ist, sondern auch von endogener Bildung und dem Abbau im Organismus.

Man hat deshalb versucht, auf die Cholesterinsynthese und den Abbau des Cholesterins im Organismus auf den verschiedensten Wegen einzuwirken. SCHÖNHOLZER berichtet über die Verbesserung des Cholesterinolysevermögens im Serum durch Injektion von Artischockenextrakt. BEST konnte eine Senkung des Serumcholesterins durch Beta-Sitosterol, einem weit verbreiteten pflanzlichen Sterol, erzielen. Es wurden 5-6 gr. unmittelbar vor der Nahrungsaufnahme an 7 Patienten mit Hypercholesterinämien und 2 Patienten mit normalen Cholesterinwerten im Serum für die Dauer von 13-29 Wochen verabfolgt. Hierdurch wurde eine deutliche Erniedrigung des Cholesterinspiegels und des Cholesterin : Phosphorlipoid-Quotienten im Blut erzielt. Untersuchungen mittels GOFMAN'scher Ultrazentrifuge ergaben bei 3 Patienten eine Reduzierung der großmolekularen Lipoproteine SF 10-100, denen eine besondere Bedeutung in der Pathogenese der Koronarsklerose zugeschrieben wird. Unerwünschte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Der Effekt auf den Cholesterinspiegel im Blut wird darauf zurückgeführt, daß Sitosterol die Resorption des Cholesterins, das mit der Nahrung oder den Verdauungssäften in den Darm gelangt, hemmt. BEST spricht von der Möglichkeit, den Cholesterinspiegel im Blut dadurch dauernd auf einem erniedrigten Niveau zu halten. Nach CHAIKOFF und Mitarbeitern hat Dihydrocholesterin eine ähnliche Wirkung, es soll außerdem die in Kontrollversuchen aufgetretene Vermehrung anderer Lipidfraktionen behindern.

Ein anderer Versuch zur Regelung des Cholesterinhaushaltes wurde von SCHETTLER durchgeführt. Er befaßte sich mit der bakteriellen Beeinflussung des Cholesterinabbaues im Darm. Danach wird Cholesterin im Dickdarm durch Bakterien, vor allem durch verschieden wirksame Colistämme, über Cholestanon - Koprostanon - Koprostanol abgebaut. Die beiden letz-

teren werden nicht resorbiert, während Cholestenon wieder zu Cholesterin umgebaut wird. SCHETTLER verfütterte Hunden Cholestenon mit kohlehydratreicher Kost und stellte danach fest, daß es größtenteils in Cholesterin umgebaut wurde, während nach eiweißreichen Diäten das meiste Cholestenon in Koprosterol überführt und so ausgeschieden wurde. ROSENHEIM und WEBSTER berichten ergänzend, daß 85 % des in einer schweineschmalzreichen Diät enthaltenen Cholesterins unverändert ausgeschieden werden. Setzte man der Kost aber Cerebroside zu, so wurde alles Cholesterin zu Koprostanol umgewandelt.

SCHETTLER stellte fest, daß, wenn man die Coliflora durch Antibiotika zerstörte, die Koprosterolbildung aus Cholesterin verhindert oder zumindest aber stark gebremst wurde. Er stellte aufgrund dieser Ergebnisse fest, daß der bakteriellen Tätigkeit eine überaus wichtige Funktion im Cholesterinhaushalt zukommt. Es wird für als möglich angesehen, daß die beobachteten Hyperlipämien nach Streptomycinbehandlung auf Störungen des B-Colihaushaltes beruhen.

Neuere, noch nicht abgeschlossene Versuche gelten dem Eingreifen in die intermediären Wandlungsmöglichkeiten des Cholesterins, z.B. zu Gallensäuren, Steroidhormonen, zu anderen Lipoiden oder Glykogen, sowie dem chemischen Abbau von Cholesterin durch Selendioxyd (ROSENHEIM und STARLING), Cuprioxyd (DIELS und ABDERHALDEN) oder von Cholestenon durch Aluminiumisopropylat (SCHÖNHEIMER und EVANS). Alle diese Versuche sind noch in den Anfängen und weit von der therapeutischen Nutzenanwendung entfernt. Aber sie sind als hoffnungsvolle Ansätze doch wohl erwähnenswert.

Weiterhin hat man versucht, die endogene Cholesterinsynthese durch hormonelle Beeinflussung einzuschränken. Dieser Weg hat seine Grundlagen in den bereits seit langem bekannten Beziehungen zwischen Blutcholesterin einerseits, dem menstruellen Zyklus, Schilddrüsen, Nebennieren- und Hypophysenfunktion andererseits.

Zur Frage der Behandlung mit Sexualhormonen das Folgende: Auf die Beziehungen und die Abhängigkeit zwischen Geschlecht und der Entwicklung einer Koronarsklerose wurde bereits eingegangen. Basierend auf die in dieser Frage gewonnenen Erkenntnisse injizierte man Oestrogene bei sicheren Koronarsklerosen, z.B. bei Herzinfarktpatienten. Es wurde beobachtet, daß die Serumcholesterinwerte absanken. Der Cholesterin : Phospholipoidquotient normalisierte sich teilweise und pathologische Lipoproteinkonstellationen wurden wieder ausgeglichen. (BARR). Da auch klinische Besserungen unter dieser Behandlung gesehen wurde, wurde sie verschiedentlich empfohlen. Zu bemerken ist dabei jedoch, daß man auf eine sehr langwierige Behandlungsdauer angewiesen ist, und, daß sich bald nach Absetzen der Oestrogenbehandlung die pathologischen Lipoproteinwerte wiederum einstellten. Bei Männern wird man aus verschiedenen Gründen auf die Dauer sowieso keine derartige Behandlung durchführen können. Aber auch bei Frauen wird man in Anbetracht der möglichen Nebeneffekte damit sehr zurückhaltend sein müssen. (SCHETTLER). BARR berichtet, daß durch androgene Hormone bei Frauen und Männern mit vorher normalen Lipoproteinkonstellationen eine Veränderung ins Pathologische eintrat und atherosklerosesuspekte Konstellationen verschlechtert wurden. Oestrogeneffekte konnten danach durch Methyltestosteron wieder ausgeglichen werden.

Die Anwendung von Schilddrüsenwirkstoffen bleibt nur für Atheromatosegefährdete mit gleichzeitiger Unterfunktion der Schilddrüse vorbehalten. Die hier häufig bestehenden Hypercholesterinämien werden durch Thyroxin oder Schilddrüsensubstanz reduziert. Die Wirkung des Jods auf den Fettstoffwechsel wurde mit der GOFMAN'schen Ultrazentrifuge nachgeprüft. Es wird angenommen, daß sie über die Schilddrüse geht. Nebennieren- und Hypophysenhormone werden in ihrer Wirkung auf den Lipoidhaushalt recht verschieden beurteilt. Man spricht ebenso von einem Anstieg des Serumcholesterins auf Cortison (ADLERSBERG und Mitarbeiter) wie über einen Abfall des Serumcholesterinspiegels (PERRERA und andere).

SCHETTLER ist der Ansicht, daß die Cortisonwirkung vom Zustand der Nebenniere abhängig ist. Er betont außerdem, daß die Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch langdauernde Cortisongaben auch den Fettstoffwechsel berührt. SCHETTLER konnte anhand zweier Fälle mit essentieller, xanthomatöser Hyperlipämie zeigen, daß diese durch ACTH günstig beeinflusst werden. Hierbei war der rasche Abfall aller Lipoidfraktionen bemerkenswert.

Weitere hormonelle Effekte sind vom Insulin bekannt geworden. Dieses konnte Hyperlipämien schlecht eingestellter Diabetiker beseitigen. SCHETTLER fordert zur Vermeidung von Gefäßkomplikationen für den Diabetiker Normolipämien, die seiner Ansicht nach bei guter Einstellung und unter Bevorzugung fettarmer Kostformen leicht zu erreichen sind. Persistieren auch dann noch hohe Lipoid- und besonders Cholesterinwerte, so kann dies nach SCHETTLER als ein besonderer Hinweis auf eine bestehende Atherosklerose der Koronarien gelten. Abschließend kann gesagt werden, daß die langfristige Hormonbehandlung, abgesehen vom Diabetes, einer sorgfältig auszuwählenden Anzahl von Fällen vorbehalten bleibt.

Jedoch werden noch andere Maßnahmen zur Regulierung erhöhter Blutlipoidwerte, so z.B. die Anwendung lipotroper Faktoren (STEINER und DOMANSKY), deren Wirkung über den Leberstoffwechsel geht, empfohlen. Während im Tierversuch heute bereits eine alimentäre Cholesterinsklerose durch lipotrope Faktoren verhindert oder zumindest gebessert werden kann, sind die Erfolge der Prophylaxe bei Menschen sehr umstritten. Auch mehrfach ungesättigte essentielle Fettsäuren entfalten nach KINSELL eine beträchtliche Oberflächenaktivität. Derartige Substanzen verdienen nach SCHETTLER besondere Aufmerksamkeit in der Arterioskleroseforschung, da sie die kolloidale Beschaffenheit des Serums beeinflussen. Ihre therapeutische Nutzbarmachung ist aber heute leider noch nicht möglich. Zu den oberflächenaktiven Substanzen gehören als höchst wirksame natürliche Emulgatoren die Serumalbumine. Sie stabili-

sieren nicht nur die Eiweißkolloide, sondern auch hyperlipämische, bzw. hypercholesterinämische Seren. SCHETTLER hat bei zwei Fällen hypercholesterinämischer Lebercirrhosen mit schwerer Dysproteinämie allein durch Albumininfusionen die Cholesterinwerte gesenkt und das Eiweißspektrum gebessert. Leider stehen der Dauerbehandlung hypercholesterinämischer Koronarsklerosen mit Albumin dessen hoher Preis und die Notwendigkeit parenteraler Zufuhr im Wege.

Die Aufhellung lipämisch getrübler Hundeseren durch Heparin gelang P.H.HAHN und löste eine Kette von diesbezüglichen Versuchen aus. Der HCF = Heparin clearing Factor spielt in der Koronarsklerose-Prophylaxe und Therapie eine bedeutende Rolle, seitdem GOFMAN und Mitarbeiter durch Heparininjektionen mit der Ultrazentrifuge bestimmte Lipoproteinspektren normalisieren konnte und, seitdem AUFINSON einen Mangel an Heparin als Ursache für die Entstehung einer Koronarsklerose annimmt. Die notwendige parenterale und immer sehr teure Behandlung steht auch hier der zu fordernden Dauermedikation von Koronarsklerosegefährdeten hemmend entgegen. Ähnlich wie Heparin sollen auch andere sulfathaltige Stoffe, wie Dextran und Treburon und auch Heparinoide wirken.

In Tierversuchen (DUFF, KELLNER) war aufgefallen, daß die Anwendung oberflächenaktiver Netzmittel die Cholesterinsklerose der Kaninchen verhindert. Die Cholesterinwerte steigen zwar an, wenn auch weniger als die der Kontrollwerte, doch werden sie vom Phospholipoidanstieg übertroffen. Im relativen Phospholipoidreichtum der -- im Gegensatz zu allein cholesteringefütterten Tieren -- klaren Seren sehen die Autoren die Ursache der Atherosklerosefreiheit. Die Cholesterin : Phospholipoid-Quotienten der Seren liegen unter 1. Die bei cholesteringefütterten Herbivoren nach intravenöser Tween-Injektion beobachteten Speichervorgänge im RES (DUFF) führten zu seiner peroralen Anwendung. Nachdem KRANTZ und Mitarbeiter in jahrelangen Versuchen die Ungefährlichkeit auch hoher oraler Dosen (bis zu 6 g tägl.!) erwiesen hatten,

berichteten SHERBER und LEVITES 1953 über die lipoidstabilisierende Wirkung einer Kombination von Cholinzitrat, Inositol und Polysorbat. Die perorale Zufuhr bewirkt die Normalisierung erhöhter Cholesterinwerte im Serum, ferner werden angeblich vermehrt Cholesterin und Steroidhormone ausgeschieden. Nachprüfungen von SCHETTLER ergaben, daß zwar in den meisten Fällen eine Senkung des Serumcholesterin aber keine signifikante Vermehrung der Urinsteroide zu finden war.

Ein möglicher Weg der Prophylaxe besteht in dem Versuch, bei Koronarsklerosegefährdeten die Thromboseneigung herabzusetzen, da bei prädisponierten Individuen das Auftreten einer Koronarthrombose ein am Ende ausschlaggebendes Ereignis zu sein scheint. WRIGHT, NICHOLL und Mitarbeiter unterziehen daher ihre Patienten mit manifesten Koronarsklerosen einer langdauernden Antikoagulantien-Therapie mit Medikamenten aus der Reihe der Dicumarole. Die vorläufigen Berichte über solche Untersuchungen erscheinen ermutigend hinsichtlich der Abnahme der Mortalität, auch dann, wenn die Gefahr der durch das Medikament bedingten Hämorrhagien mit berücksichtigt wird. Sollten die bisherigen ermutigenden Erfolge anhalten, so hätte man guten Grund, zu erwägen, ob man nicht im Rahmen der von VAKIL geforderten Prophylaxe Personen über 55 Jahren mit sehr hohen Lipoprotein- und Alpha-Werten, bei denen noch keine manifesten klinischen Anzeichen für eine Koronarsklerose bestehen, prophylaktisch mit Antikoagulantien behandeln sollte, da ohne Behandlung die Mortalitätsrate hoch ist.

Zusammenfassung:

Es wird der Versuch unternommen, die bekannten Daten über Früherkennung und Prophylaxe der Koronarsklerose zusammenfassend darzustellen.

Zunächst wird einleitend dargelegt, daß es sich bei der Zunahme der Koronartodesfälle wahrscheinlich nicht um eine scheinbare Zunahme infolge zunehmender Lebenserwartung und besserer diagnostischer Möglichkeiten handelt, sondern daß eine wirkliche Zunahme der Koronarerkrankungen anzunehmen ist. Auf jeden Fall steigt der Anteil der Koronartodesfälle an der Gesamtmortalität ständig an, sodaß ein dringendes ärztliches Interesse an der Bekämpfung dieser Erkrankungen besteht. Dabei wendet sich die heutige Medizin vor allen Dingen der Erforschung der Frühstadien der Erkrankungen zu -- in der Vorstellung, daß die Verhütung der Erkrankungen ungleich wichtiger als die Behandlung einer einmal vorhandenen wesentlichen krankhaften Störung ist. Diese Überlegungen treffen gerade für das Koronarsklerose- und Infarktproblem besonders zu, sodaß sich auch hier eine Berechtigung der Fragestellung vorliegender Arbeit ergibt.

Im ersten Kapitel wird auf die besondere Stellung des Kranzgefäßsystems in morphologischer und funktioneller Hinsicht eingegangen. Im zweiten Kapitel werden die bekannten ätiologisch wichtigen Faktoren für die Koronarsklerose zusammengestellt, wobei zwischen endogenen Faktoren wie Anlage, Konstitution, Rasse, Alter und Geschlecht und exogenen Faktoren, wie Ernährung, Lebensweise und Beruf unterschieden wird. Im dritten Kapitel wird dargelegt, in welcher Weise diese ätiologischen Faktoren zu einer Koronarsklerose von Krankheitswert führen (Pathogenese).

Nach diesen einführenden physiologischen und pathophysiologischen Ausführungen wird im vierten Kapitel auf die Früherkennung der Koronarsklerose eingegangen. Dabei werden einerseits die Bedeutungen von Vorgeschichte und Gesamteindruck

des Patienten betont und andererseits werden Bedeutung des hypersensitiven Carotissinussyndroms, die physikalischen Untersuchungsmethoden, wie Belastungs-EKG u.ä. und schließlich auch die blutchemischen Untersuchungen (Lipoproteine im Serum) kritisch dargelegt.

Schließlich wird im abschließenden fünften Kapitel ausgeführt, welche prophylaktischen Maßnahmen zur Vorbeugung der Koronarsklerose heute schon in der Praxis möglich sind, dabei wird unterschieden zwischen allgemeiner Prophylaxe im Sinne einer Gesundheitserziehung aller und insbesondere der anlagemäßig oder exogen besonders Gefährdeten und einer speziellen Prophylaxe, die dann einsetzt, wenn sich objektivierbare Frühstadien, wie abnorme Lipoproteinspektren finden. Es werden hier die modernen Verfahren zur Normalisierung solcher abnormer blutchemischer Befunde kritisch referiert. Dabei kommt zum Ausdruck, daß die bekannten Methoden noch keineswegs befriedigen.

Zusammenfassend ergibt sich noch einmal die grobe praktische Bedeutung des bearbeiteten Themas. Trotz der vielen Ansatzpunkte zur Früherkennung und Behandlung der Koronarsklerose, die sich in den letzten Jahren ergeben haben, sind hier noch zahlreiche wesentliche Probleme der Pathologie der menschlichen Gefäßerkrankungen völlig ungelöst.

Herrn Professor Dr.med. H. FRANKE möchte ich für die Überlassung des Themas, sowie für seine wertvollen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und für die Durchsicht ergebenst danken.

Ebenso bin ich Herrn Dr.med. Joachim SCHRÖDER für seine freundliche Mithilfe bei der Literaturrecherche, sowie für seinen jederzeit gern erteilten Rat bei der Durchführung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis

1. ADLERSBERG, D., DRACHMANN, S.R. und SCHAEFER, L.E.:
J.Clin.Investig. 30,626 (1951)
2. ALAN, G.A.:
Brit.Med.J. 2:232 (1928)
3. v.ALBERTINI, A.:
Cardiologia (Basel) 7,233 (1943)
4. ALTMANN zit. nach MEESEN, ALVORD? R.M.:
Arch.Int.Med. 84,1002-1019 (1949)
5. ASCHOFF:
Int.Congress Wiesbaden 1938, Bei-
hefte zur Med.Klinik 1908 Heft.1,
1914 Heft 1 zit. nach WOLLHEIM
6. ASHMAN, R.:
J.Laborat Clin.Med. 18,1153 (1933)
7. AUFDERMAUER:
Schw.med.Wschr. 1086-1089 (1952)
8. AUFINSON:
zit. nach SCHETTLER
9. BÄHR, E.:
Arch.f.Kreislauf. 3,95 (1938)
10. BANSI und Mitarbeiter: Med.Klinik 48,487 (1953)
11. BARR, D.P.:
Circulation 8,641 (1953)
12. BARR, D.P., RUSS, E.M. und EDER, A.H.:
Amer.J.Med. 11,468 (1951)
13. BAUER, J.:
Differential Diagnosis of Internal
Diseases Grune & Stratton New York 1955
14. BEST, M.M.:
Circulation 10:201 (1954)
15. BLUMGART, H.L., SCHLESINGER, M.J. und DAVIS, D.:
Amer.Heart J. 19,1 (1940)
16. BOAS, E.P.: Arch.int Med. 90, 347-353 (1952), Amer.Heart.
J. 35,611 (1948)
17. BORK, K.
zit. nach WOLLHEIM; Virch.Arch. 262
646-657 (1926)
18. BREDT, H.:
Virch.Arch. 310,160 (1943)
19. BÜRGER, M.:
Erg.inn.Med.Kinderheilk. 34,583
(1928); Alter und Krankheit VEB
G.Thieme Verlag Leipzig 2. Auflage
1954
20. Der Bundesminister des Inneren, Abt. Gesundheitswesen
"Leben und Sterben in der Bundes-
republik Deutschland"
21. BURSH, G.E. und VOORHIS, N.W.: Amer. J.Med.Sc. 198,685
(1939)
22. CHAIKOFF, I.L., SIPERSTEIN, M.D. und NICHOLLS, C.W.:
Circulation 7,37 (1953)
23. CHIARI:
Veröfftl. Wiener Akad.ärztl.Fortb.
Springer Wien 1942

24. CLAWSON, B.J. Am.Heart J. 22:607-624 (1941)
25. COELHO, E. et al.: Cardiologia 22,45 (1953)
26. COMBS, C.F.: Bristol med.chir.J. 43; 1926
27. LE COMPTE zit. nach WIMMER
28. CRUICKSHANK, M.: Brit.Med.J. 1,618 (1931)
29. CULLINAN, E.R. und GRAHAM, G.: J.path.Bakt. 38,167 (1934)
30. DIELS und ABDERHALDEN: zit. nach SCHETTLER
31. DIETRICH, S. und SCHWIEGK, H.: Zschr. klin.Med. 125,195 (1933)
32. DUANCIC zit. nach WIMMER
33. DUBLIN, L. und MARKS, H.: 60. Ann.Meeting of the Ass. of Life Insurance Med.Dir. of America Oct. 11-12, 1951
34. DUFF, G.L. und PAYNE, R.P.B.: AMA Arch.Path. 51,379 (1951)
35. EICKHOFF, W.: Z.F.Rheumaf. 41,40 (1943)
36. ENKLEWITZ, M.: Am.Heart J. 9,386 (1934)
37. ENOS, W.F., BEYER, J.C. und HOLMES, R.H.: JAMA 158,912 (1955)
38. FRANKE, H.: Z.klin.Med.: 148,211 (1951); Ärztl. Wschr.: 14/15 306-312 (1956)
39. FREY, W.: Z.Neuere 1,237 (1939)
40. GÄNSSLEN: Hdbch. der Erbbiologie des Menschen Springer Berlin 1940
41. GERTLER, M.M., DRISKELL, M.M., BLAND, E.F., GARN, S.M., LERMAN, J., LEVINE, S.A., SPRAGUE, H.B. und WHITE, P.D.: J.Amer.Med.Ass. 146,1291 (1951)
42. GLENDY, LEVINE, S.A. und WHITE, P.D.: J.Am.Med.Ass. 109,22 (1937)
43. GOFMAN, J.W. et al: The role of lipids and Lipoproteins in Atherosklerosis Am.J.Med.11:358 (1951)
44. GOFMAN, J.W. et al: Lipoproteins and Atherosclerosis J.Gerontol 6; 105 (1951)
45. GOFMAN, J.W., JONES, H.B., LINDGREEN, F.T., LYON, T.P., GRAHAM, D. und STRISOWER, B.: Circulation 2:161 (1950); Amer.J. Med. 11,358 (1951)
46. GOFMAN, I.W., JONES, H.B., LINDGREEN, F.T., ELLIOT, H.A., MANTZ, W., HEWITT, J., STRISOWER, B. und HERRING, V.V.: Science 111,166 (1950)
47. GOFMAN, J.W., STRISOWER, B., de LALLA, O., GLAZIER, F. und Templin, A.: Die Medizinische 17,639-642 (1955)

48. GROSS, L., EPSTEIN, E.Z. und KUGEL, M.A.:
Am.J.Path. 10,253 (1934)
49. HADORN
zit. nach WIMMER
50. HAHN, P.H.:
Science 98,19 (1943)
51. HARRIS, K.:
Brit.Med.J. 874 (1955)
52. HAUSS, H.:
Angina pectoris, G.Thieme Verlag
Stgt 1954
53. HOCHREIN, M. und SCHLEICHER: Med.Wschr. 8;217 (1954)
54. HOCHREIN, M.:
Herzkrankheiten 2. Bd., Th.Stein-
kopff Verlag Dresden 1943; Die Un-
ternehmerkrankheit G.Thieme Verlag
Stgt 1953; Der Koronarkreislauf
Berlin 1932; Der Myocardinfarkt
Dresden 1945; Nauheimer Fortbildungs-
lehrgänge Bd. 19,25-43 (1953)
55. HOCHREIN, M. und SCHLEICHER: zit. nach HAUSS
56. HÖLZER, H.:
Beitr.path.Anat. 104,332 (1940)
57. HOLLE, H.:
Virch.Arch. 310,160 (1943)
58. HUECK, W.:
Mch.Med.Wschr. 1938/I
59. JOCKL:
Alter und Leistung, Verlag Springer
Berlin 1954 zit. nach PARADE
60. KAHLER, O.H. und WEBER, R.: Z.klin.Med. 137,507 (1940)
61. KATZ:
Circ. 9,321 (1954)
62. KELLER
zit. nach PARADE
63. KELLNER, A.:
J.exp.Med. 93,385 (1951) Fed.Proceed.
8,360 (1949)
64. KEYS, A.:
"Giant Molecules and Cholesterol
in relation to Atherosklerosis"
Bull.Johnes Hopkins Hosp. 88;473
(1951)
65. KEYS, A.:
Amer.J.Publ.Health 43,1899-1407
(1953); Circulation 5,115 (1952)
66. KINSELL, L.W.
zit. nach SCHETTLER
67. KIRCH, E.:
4. ärztl.Fortbildungskurs Bad Kis-
singen 1928; zit. nach HAUSS
68. KISS, A. und SLAPAK, L.: Wiener Z.inn.Med. 30,59-62
(1949)
69. KRANTZ und Mitarbeiter zit. nach SCHETTLER
70. KUHLMANN:
Fortschr.d.Röntgenstr. 45,1933;
71. LEARY, T.:
Am.Heart J. 10,328 (1935)
72. LENK, L.:
Fortschr.d.Röntgenstr.35,1927
73. LEVINE, H.D.:
Am.J.Med. 15,344-355 (1953)

74. LINZBACH, A.J.: Virch.Arch. 311,432 (1944)
75. MASTER, A.M., JAFÉ und CHESKY, K.: JAMA 153,1499 (1953)
76. MASTER, A.M.: Amer.Heart J.: 2,33:135-143 (1947)
77. MASTER, A.M., PRODY, L., KOLKER, J. und BLUMENTHAL, M.J.: Circ. 1,692-699 (1950)
78. MASTER, A.M. et al.: A.Heart J. 24,777 (1942); J.Amer. Med.Ass. 141,13:887 (1949)
79. MEESEN, H.: Beitr.path.Anat. 99,329 (1937); Beitr. path.Anat. 102,91 (1939)
80. MERKEL, H.: Beitr. path.Anat. 104,332 (1940)
81. MEYER, W.: Virch.Arch. 314,681 (1947); Virch. Arch. 316,268 (1949); Klin.Wschr. 244 (1952)
82. MILES und DALESSANDRO: Amer. J. Path. 31 (1954)
83. MÖNCKEBERG, J.G. und v.SCHYERMINGS, O.: Hdbch. ärztl. Erf. im 1. Weltkrieg 1914/18 Berlin 1921; Zbl.f.Herz- und Gefäßkrankh. 7,336 (1915)
84. MOON, H.D. und RINEHART, J.F.: Circulation 6,481 (1952)
85. MORRIS, J.N. und HEADY, J.A.: Brit.Med.J. 1,503 (1955)
86. MÜLLER, E.: Klin.Wschr. 725,1941; Die pathogenetische Bedeutung der Intima-Verquellungen und der Quellungsnekrose für das anatomische und klinische Bild der Koronarsklerose bei Jugendlichen, G.Fischer-Verlag Jena 1945
87. NICHOLL, E.: zit. nach GOFMAN
88. PARADE, G.W. und SCHMIDT, K.D.: DMW 870 (1955)
89. PARADE, G.W. und LEHMANN, W.: Klin.Wschr. 1938,1036
90. PARADE, G.W. und BOCKEL: Angina pectoris und Herzinfarkt Enke-Verlag Stgt 1954
91. PARADE, G.W.: Die Medizinische 45,1955; Hippokrates 12,1956, 369-377
92. PERRERA, G.A.: J.Clin.Invest. 29,839 (1950)
93. KLOSTERMANN und STECKNER: zit. nach HOCHREIN
94. EATSCHOW, M.: zit. nach HAUSS
95. REIN, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen, Berlin 1947; Pflügers Arch. 253,309 (1951)
96. RIVIN und DIMITROFF: Circulation 9,533 (1954)
97. ROBERTSON und KATZ: zit. nach KISS und SLAPAK
98. ROSENHEIM und WEBSTER: zit. nach SCHETTLER

99. ROSENHEIM und STARLING: zit. nach SCHETTLER
100. ROTTER, W.: Die Bedeutung d. Ernährungsstör., bes. des O₂-Mangels der Gef. Wand f. d. Arteriosklerose und die Endarteriitis oblit., Fischer-Verlag Jena 1945
101. SCHETTLER, G.: Ärztl. Wschr. 26/27, 604 (1955); Die Medizinische 36:1247-1251 (1955) Lipoidosen. Handb. inn. Med. 4. Auflage Band VII/2, 1955, Springer-Heidelberg-Verlin; Neues vom Cholesterinstoffwechsel. Ergebn. inn. Med. (Neue Folge) 3, 299 (1952); Zeitschr. Ges. Exper. Med. 115, 251 (1950); Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. (Neue Folge) 6, 1955; Klin. Wschr. 30, 627 (1952); Dtsch. Med. Wschr. 78, 264 (1953) zit. nach HOCHREIN
102. SCHETTLER, G., DIETRICH, F. und EGGSTEIN, M.: Vortrag gehalten auf der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung vom 15.-17. April 1955 in Bad Nauheim
103. SCHÖNHEIMER und EVANS: zit. nach SCHETTLER
104. SCHÖNHOLZER, A.: Helv. med. Acta 6, 692 (1939)
105. SELYE, H.: Stress Acta Int. Med. Publishers Montreal zit. nach B. STEINMANN
106. SHERBER und LEVITES: zit. nach SCHETTLER
107. SIGLER, L. H.: Ann. Int. Med. 42:369 (1955) JAMA 153, 664 (1953)
108. SPAIN, D. N., BRADESS, V. A. und HUSS, G.: Ann. Int. Med. 38, 254 (1953)
109. SPALTEHOLZ, W.: Anat. Untersuchungen an Menschen- und Tierherzen Leipzig 1924; zit. nach WIMMER
110. STAMMLER, KATZ und PICK: zit. nach SELYE und HÄUSER
111. STEINER, A. und DOMANSKY, B.: Arch. Int. Med. 71, 397 (1943)
112. STEINMANN, B.: Praxis 40:897-900 (1955)
113. THAUER: zit. nach B. STEINMANN und WIMMER
114. THOMAS: zit. nach WIMMER
115. UEHLINGER, H.: zit. nach WIMMER
116. VAKIL, R. J.: JIMP II/4:702-714 (1955)
117. VEITH: zit. nach WIMMER
118. WALGREEN: zit. nach HAUSS

119. WEARN, J.T.: Am.J.Med.Sc. 165,250 (1923)
120. WEZLER und BÖGER: Z.Kreisl.Forsch. 28,1936; 553
121. THOMAS, C.B. und COHEN, B.H.: Ann.Int.Med. 42,90 (1955)
122. WHITE, P.D. und JONES, T.D.: Am.Heart J. 1:446 (1926)
Heart Disease 4th Edition Mc.Millan
Comp. NY. 1951
123. WHITE, N.K., EDWARDS, J.E. und DRY, T.J.:
Circulation 1,645-654 (1950)
124. WIMMER, H.: Hippokrates 12; 377-381 (1956)
125. WINDHOLZ: zit. nach HAÜSS
126. WINTERNITZ: zit. nach WIMMER
127. WOLLHEIM, E.: Regensburger Jahrbuch f.Ärztl.Fort-
bildung 2. Teil Lieferung 1955
128. WOSIKA, P.H. und SOSMAN, M.C.: J.Amer.Med.Ass. 102,1934
129. WHRIGHT, J.: Vortrag gehalten auf dem internat.
Kongr.f.Thrombose und Embolie, Basel
20.-24. Juli 1954 (Kongressbericht)
130. WUEST, DRY, T.H. und EDWARDS, J.E.: Circulation 7,801,
1953
131. WYCKOFF, J. und LINGG, C.: Am.Heart J. 1:446 (1926)
132. WYSS: zit. nach WIMMER
133. ZDANSKY, E.: Röntgendiagnostik d. Herzens und
der größeren Gefäße, Springer-Verl.
Wien 1939

Tabelle über Verlauf der Sterblichkeitskurve an
Koronarsklerose und Angina pectoris entnommen aus
"Ärztliche Praxis im Bild" I/1956 Banaschewski-
Verlag München.

Lebenslauf:

Am 5. Juli 1929 als Sohn des Arztes Dr.med. Walther Völler und seiner Ehefrau Ilse, geb. Rohr zu Kassel geboren.

Von Ostern 1936 bis Ostern 1940 Grundschulbesuch. 1940 - 1950 mit durch Kriegswirren bedingten Unterbrechungen Besuch der Staatlichen Wilhelmsschule, Realgymnasium für Jungen in Kassel. 1950 Reifeprüfung.

1950 Aufnahme des medizinischen Studiums an der Universität Würzburg. Von 1952 bis 1954 Studien an der Universität Freiburg/Breisgau. Ärztliche Vorprüfung im Frühjahr 1954 in Freiburg, dort auch noch ein klinisches Semester. Den übrigen Teil des klinischen Studiums absolvierte ich an der Universität Würzburg. Im Frühjahr 1957 legte ich dort das ärztliche Staatsexamen ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zu endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Joachim W. Völler

